

お願い:本講義で使用しています図表は、ほとんど全て講師自身が作成したオリジナルなものです。したがって、皆様の個人的なご使用だけに留めていただきますよう、お願い申し上げます。

# 製剤・DDSによる創薬と それによる医療への貢献をめざして(2)

菊池 寛

DDS戦略ファーム 代表 [元 エーザイ (株) 理事]

- 東京大学薬学部非常勤講師 (1992年度~)
- 日本DDS学会監事 (2009年度~)



2022年1月19日(水) 東京大学薬学部3年生講義「製剤設計学」

# 講義の予定

---

- 1月12日(水) 自己紹介  
注射用DDS (drug delivery system) の紹介  
DDS開発とレギュレーションの問題
- 1月19日(水) 1) DDS開発におけるその他の問題点  
2) リポソームの製剤設計  
a) 製剤工学的問題点の解決  
b) 癌へのターゲティング  
c) 遺伝子・核酸医薬のデリバリー

## 本日の講義

---

- 1) DDS開発におけるその他の問題点
- 2) リポソームの製剤設計
  - a) 製剤工学的問題点の解決
  - b) 癌へのターゲティング
  - c) 遺伝子・核酸医薬のデリバリー

# 日本におけるDDS開発の問題点：2000年前後

(\* 印はレギュレーション関係)

- 1) 創薬研究の大きなパラダイムシフト  
(物性・製剤研究者が化合物探索にシフト)
- 2) 外資系グローバル企業の攻勢  
(生き残りに必死で, DDSに対する投資の余裕がなくなった?)
- 3) ベンチャー企業が育ちにくい環境  
(今まで“融資”はあっても“投資”は少なかった)
- 4) 市場性・国民性の違い  
(欧米は主薬理重視, 日本は安全性重視? 少ないがん薬物療法専門医)
- \*5) 探索的薬理試験が行いにくい環境  
(米国では国が公的資金援助, 日本も医師主導臨床試験開始?)
- \*6) 薬価制度の問題  
(既存薬DDSの薬価は低い? 米国・英国・ドイツでは自由価格制度)
- \*7) 新規添加物の安全性試験の問題  
(新規添加物の場合、新投与経路の場合、また使用前例を越えた量を使用する場合、日本だけが安全性に関する資料を要求される?)
- \*8) 混合診療が認められていない問題  
(保険外治療を行うと, 保険治療部分も自己負担となる)
- \*9) DDS開発に関連するガイドライン/ガイダンスが無い問題  
(欧米ではリポソーム医薬品に関するガイダンス(案)あり)

# 日本におけるDDS開発の問題点

---

## (1) 創薬研究の大きなパラダイムシフト

- 1990年代初期から始まった創薬研究体制の変化
- 物性・創剤研究者がリードジェネレーション、リードオプティマイゼーションに大きくシフト

## (2) 外資系グローバル企業の攻勢

- 日本企業は生き残ることに必死な状況
- DDS開発への投資の余裕がない？

## (3) ベンチャー企業が育ちにくい環境

- 日本自体がベンチャーに慣れてない？
- 欧米では、DDSはベンチャーが初期開発？
- 融資はあっても投資が少ない？

# 日本におけるDDS開発の問題点

---

## (1) 創薬研究の大きなパラダイムシフト

- 1990年代初期から始まった創薬研究体制の変化
- 物性・創剤研究者がリードジェネレーション、リードオプティマイゼーションに大きくシフト

## (2) 外資系グローバル企業の攻勢

- 日本企業は生き残ることに必死な状況
- DDS開発への投資の余裕がない？

## (3) ベンチャー企業が育ちにくい環境

- 日本自体がベンチャーに慣れてない？
- 欧米では、DDSはベンチャーが初期開発？
- 融資はあっても投資が少ない？

## 日本製薬企業における再編の波(1)

2000年代に入ってから、何故、

1) 山之内+藤沢 ⇒ アステラス製薬

2) 三共+第一製薬 ⇒ 第一三共

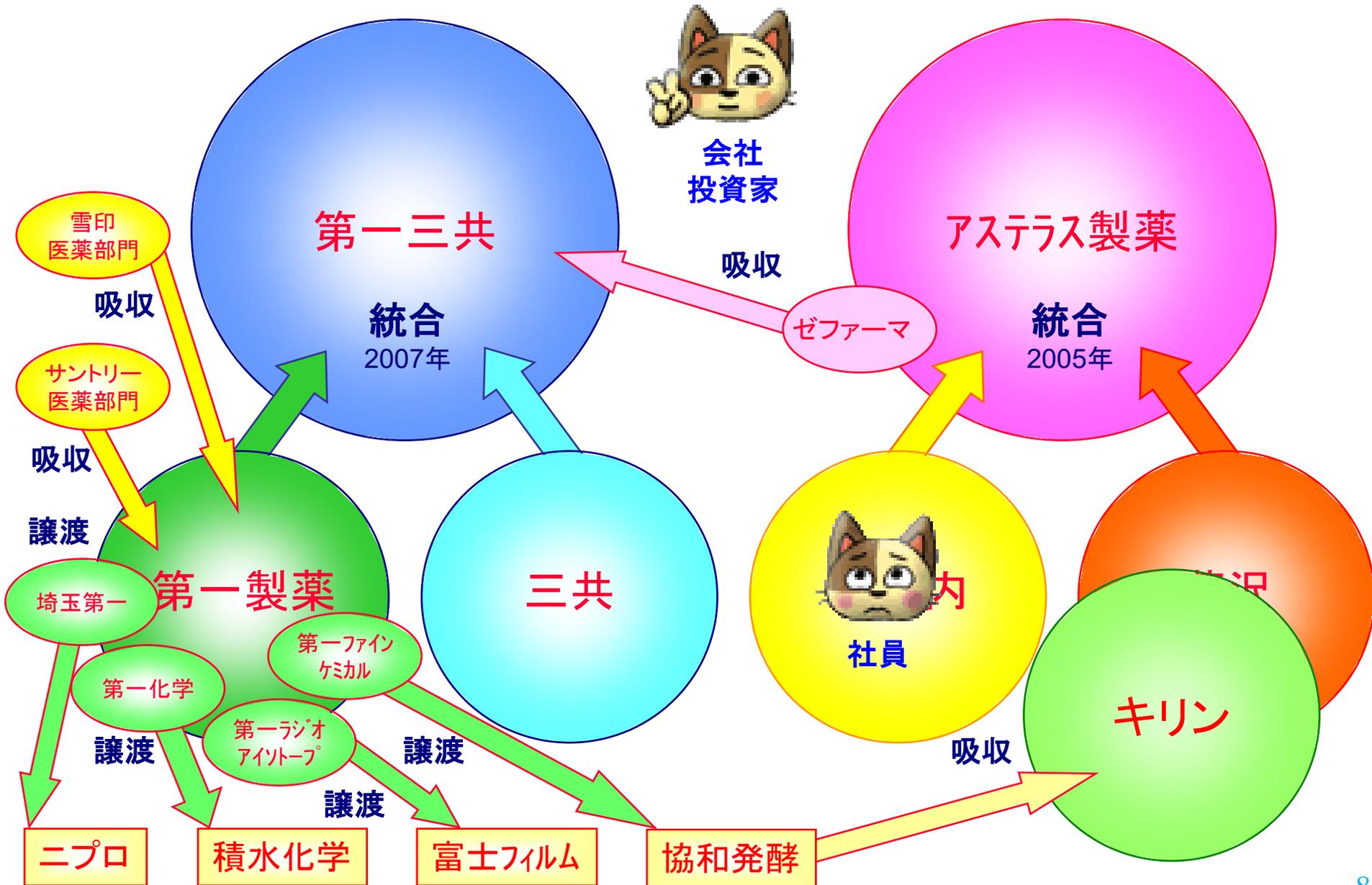
3) [(三菱+東京田辺)+(吉富+ミドリ十字)] + 田辺  
⇒ 田辺三菱製薬

4) 住友製薬+大日本製薬  
⇒ 大日本住友製薬

5) キリン+協和発酵 ⇒ 協和(発酵)キリン

なのか？

# 日本製薬企業における再編の波(2)



# 世界製薬企業医薬品売上高(2008年)

各社 Annual Report より抜粋; 日本企業は年度売上高

2011年5月13日 武田薬品がスイス・ナイcomed社を1兆円で買収 ⇒ これにより 武田薬品も世界でトップ10入り?

順位	企業名	本社所属国	売上高(百万ドル)
1	ファイザー <b>2009年</b>	アメリカ	48,296
2	ノバルティス (サンド含む)	スイス	35,647
3	サノフィ・アベンティス	フランス	34,785
4	グラクソ・スミスクライン	イギリス	34,672
5	アストラゼネカ	イギリス	31,601
6	ロシュ <b>2009年</b>	スイス	30,916
7	ジョンソン・アンド・ジョンソン	アメリカ	24,567
8	メルク & Co. <b>2009年</b>	アメリカ	23,850
9	イーライ・リリー	アメリカ	20,378
10	ワイス	アメリカ	19,025
11	ブリistolマイヤーズ・スクイブ	アメリカ	17,715
12	アボット・ラボラトリーズ	アメリカ	16,708
13	武田薬品工業	日本	15,383
14	アムジェン	アメリカ	15,003
15	シェリング・プラウ	アメリカ	14,253

順位	企業名	本社所属国	売上高(百万ドル)
16	ベーリンガー・インゲルハイム	ドイツ	14,045
17	バイエル・シェリング・ファーマ	ドイツ	13,506
18	ジェネンテック	アメリカ	13,418
19	バクスター・インターナショナル (輸液等含む)	アメリカ	12,174
20	テバファーマ	イスラエル	11,085
21	アステラス製薬	日本	9,657
22	第一三共	日本	8,421
23	エーザイ	日本	7,817
24	ノボ・ノルディスク	デンマーク	7,776
26	メルク・セローノ	ドイツ	6,849
26	大塚製薬 (大鵬含む医薬・輸液関連)	日本	6,767
27	ギリアド	アメリカ	5,084
28	セルヴィエ	フランス	4,669
29	メルク/シェリング・プラウ	アメリカ	4,561
30	UCB	ベルギー	4,544

1ドル = 100円、0.7925ユーロ、1.163スイスフラン、0.702ポンド、5.858デンマーククローネとして計算

## 日本の製薬企業が置かれている立場

- 日本企業は武田でさえ世界のトップ10に入らず
- 押し寄せるメガ企業の攻勢
  - メガ企業同士の合併、標的は日本の市場？
  - 一方で、ファイザー、グラクソ、メルク(万有)(⇒北京に移動)、ノバルティス(⇒上海に移動)の日本の研究所閉鎖問題、...
- 日本発の新薬の行方(単独では開発困難?)
  - クラビット、メバロチン、イリノテカン、アリセプト、...
- 日本国内の業界再編成
  - アステラス、第一三共、田辺三菱、大日本住友、...



自分がしっかりしていれば、何が起きようと...

## 研究者における博士号の重要性

### - Ph.D.の意味

(欧米では、男爵や伯爵のような重み。日本では博士号自体の重みが無い？ これからは...)

### - 欧米における研究者とテクニシヤンの区別

(日本では論文博士制度。国民性の問題から、区別はしてこなかった。これからは...)

### - 欧米留学の場合、欧米企業・大学との討論の場合における Ph.D.研究者 と Mr.研究者との差

(Mr.研究者はテクニシヤン扱い)

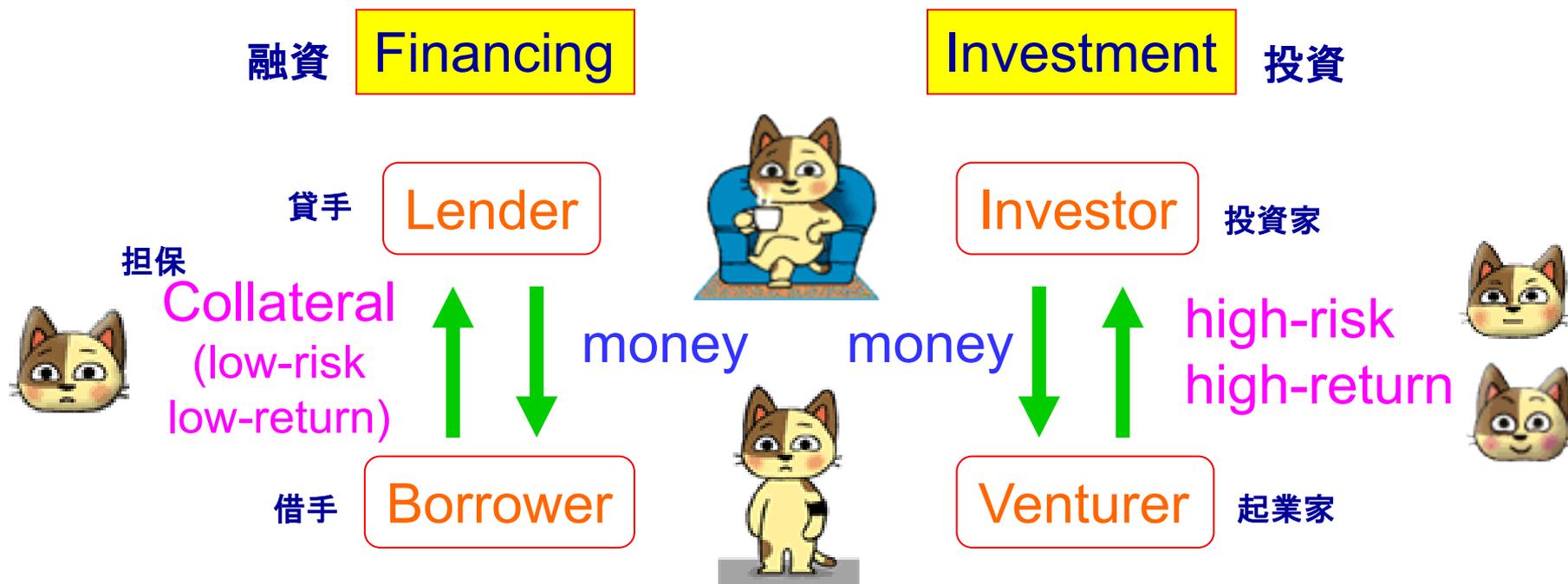
### - 今後の日本は？

(専門性重視の立場、即戦力としての期待)

# 日本におけるDDS開発の問題点

## (3)ベンチャー企業が育ちにくい環境

- 日本自体がベンチャーに慣れてない？
- 欧米では、DDSはベンチャーが初期開発？
- 融資はあっても投資が少ない？



## (4) 市場性・国民性の違い

- 日本では制癌剤専門医が少ない
- 日本の癌化学療法薬の市場は必ずしも大きくない
- 日本は安全性重視、欧米は主薬理重視？  
⇒ 欧米ではインフォームドコンセントがしっかりと  
している

# 1994年に国内承認されたイリノテカン(CPT-11)

[ヤクルト, カンプト注; 第一製薬, トポテシン注]:

発売後すぐに新聞で臨床試験中の死亡例が公表される!



全く売れず...



米国では数年遅れてアップジョン社が製品化 ⇒ 爆発的な売上げ

- ・ インフォームドコンセント?
- ・ クスリに対する価値観の違い?

その後 

遺伝子診断により副作用死する患者さんの識別が可能になった



その後、日本と欧米の売上が逆転

## 実はこの話には、裏話が・・・

- 誰が正義なの ???
- 誰が悪いの ???
- 会社のため ? 自分の名誉のため ?
- でも、結局、誰が一番の被害者なの ?

## 本日の講義

---

- 1) DDS開発におけるその他の問題点
- 2) リポソームの製剤設計
  - a) 製剤工学的問題点の解決
  - b) 癌へのターゲティング
  - c) 遺伝子・核酸医薬のデリバリー

## はじめに(リポソームとの出会い)

---

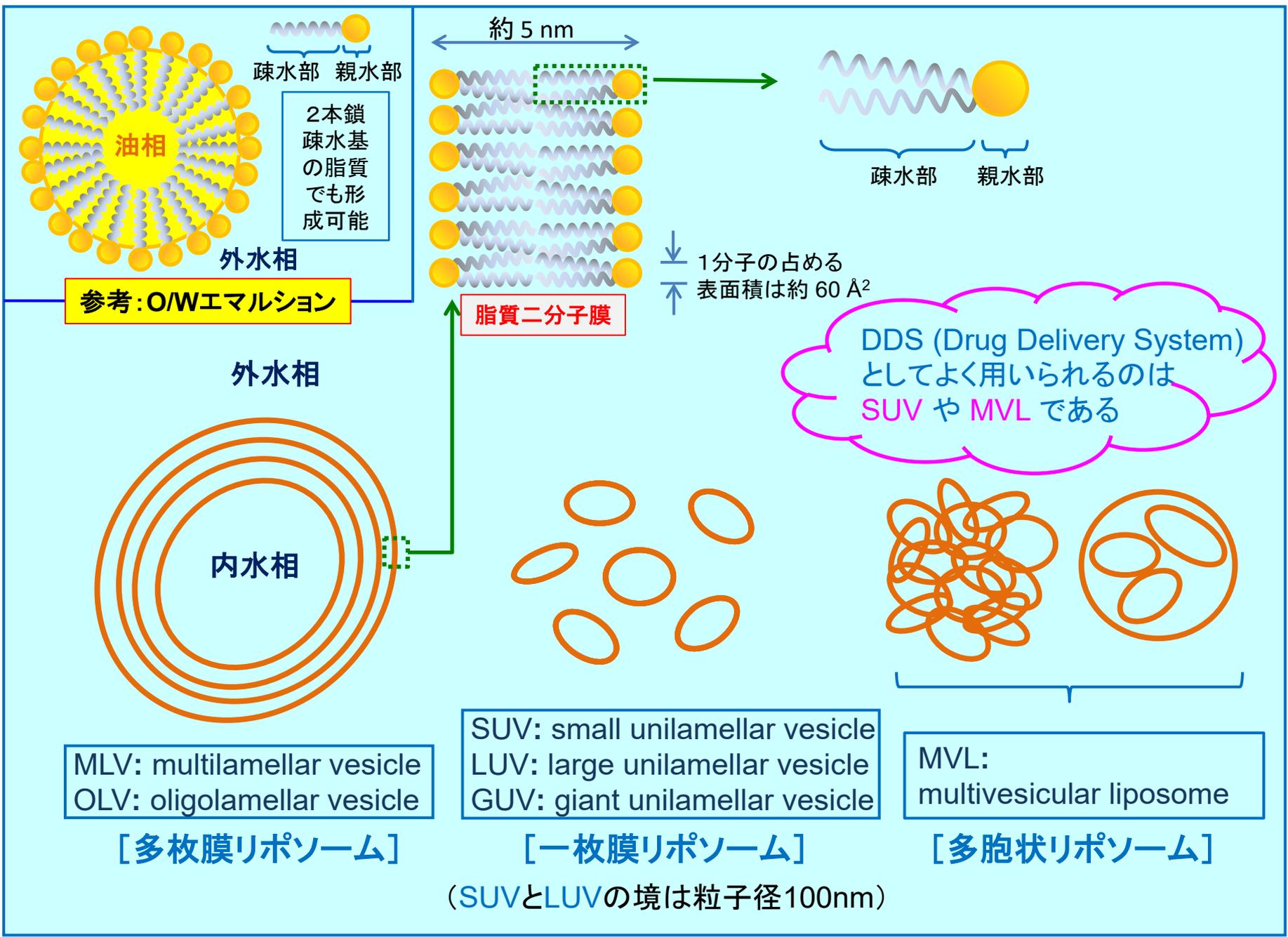
### 研究はあまり好きでなかった...

- 学生時代は製薬企業の本社あるいは海外勤務が希望  
⇒ 花野学教授、杉山雄一助手「研究所で“研究とは何ぞや”を学んでからでも・・・」
- 学部卒で1977年に第一製薬入社
- 製剤研究センターで抗血小板薬パナルジン錠の製剤化研究、工業化研究、申請業務に従事
- パナルジン錠は発売以来30年(年商数百億円を維持)、錠剤処方に変更されていない  
⇒ 自分が転職した2007年に第一(三共)からサノフィ・アベンティス(現サノフィ)に全権利を承継

## リポソームとの出会い...

- ・ パナルジン錠の処方設計は自分でなくとも他の研究者がやってもできたに違いない・・・
- ・ 申請業務が終わり、本社への異動希望届けを出していた時に・・・
- ・ 社命で東大薬学部野島庄七教授、井上助教授のもとにリポソームの技術習得に・・・
- ・ 1980年代初頭は、ドラッグキャリア(DDS)が注目され始めた頃・・・
- ・ リポソームは理想的なDDS？

⇒ その出会いが自分を研究の虜にさせ、研究者としての道をずっと歩ませることに・・・



リポソーム構造の模式図

# リポソーム (Liposomes, Liposome Nanoparticles [LNPs], Lipid Nanoparticles [LNPs])

Confidential

表 世界で上市されたリポソーム/脂質ナノ粒子 医薬品 (その1) [2021年11月現在]

	商品名 (開発コード名)	開発・販売企業	薬物	脂質組成 (製剤の形態)	適応疾患 (備考)	上市時期	
						世界	日本
1	AmBisome <sup>1)</sup>	(Vestar/NeXstar) Gilead, Astellas Pharma [米国], 大日本住友製薬 [日本]	Amphotericin B	HSPC/cholesterol/DSPG/ α-tocopherol (凍結乾燥製剤)	真菌感染症, リーシュマニア症 (世界初のリポソーム医薬品) <i>i.v.</i>	1990年 [アメリカ]	2006年 (16年遅れ)
2	Epaxal/HAVpur/ VIROHEP-A	(Berna Biotech/Crucell), Janssen group [Epaxal], Chiron, Novartis, Scott Cassara [HAVpur or VIROHEP-A]	Inactivated hepatitis A virus (strain RG-SB)	PC/PE/HA & NA glycoproteins (水分散プレフィルドシリンジ)	A型肝炎 (いわゆるVirosome; 筋注・皮下注・皮内注)	1994年 [スイス]	—
3	Abelcet <sup>2)</sup>	(TLC/Elan/Enzon) Sigma-Tau/ Ledian Biosci.	Amphotericin B	DMPC/DMPG (水分散製剤)	真菌感染症, リーシュマニア症 (脂質との モル比1:1のコンプレックス製剤) <i>i.v.</i>	1995年 [米国]	—
4	DOXIL [日本]/ CAELYX [EU]	(LTI/Sequus/ALZA/Ortho Biotech, Schering-Plough) Janssen group	Doxorubicin	HSPC/cholesterol/ MPEG-DSPE (水分散製剤)	エイズ関連カポジ肉腫, 卵巣癌, 乳癌, 多発性骨髄腫 (PEG修飾リポソーム) <i>i.v.</i>	1995年 [米国]	2007年 (12年遅れ)
5	DaunoXome	(Vestar/NeXstar/Gilead/Diatos/ Galen)	Daunorubicin	DSPC/cholesterol (水分散製剤)	エイズ関連カポジ肉腫 (1st line treatment) <i>i.v.</i>	1996年 [英国]	—
6	Amphotec <sup>2)</sup> [米国]/ Amphocil <sup>2)</sup> [欧州]	(LTI/Sequus/ALZA/ InterMune/ Three River/ Kadmon) Alkopharma	Amphotericin B	cholesteryl sulfate (凍結乾燥製剤)	真菌感染症, リーシュマニア症 (脂質との モル比1:1のコンプレックス製剤) <i>i.v.</i>	1996年 [米国]	—
7	Inflexal V/ Infectovac flu [ドイツ]	(Berna Biotech/Crucell) Janssen group	Influenza virus surface antigens	lecithin (水分散プレフィルドシリンジ)	インフルエンザ (いわゆるVirosome; 筋注・皮下注)	1997年 [欧州]	—
8	DepoCyt [米国]/ DepoCyte [EU]	(SkyePharma/Enzon/Pacira Pharm./ Sigma-Tau [米国], Mundipharma [EU]/ Ledian Biosci.	AraC (Cytarabine)	DOPC/cholesterol/DPPG/ triolein (水分散製剤)	リンパ性髄膜炎 (CSFへの直接注入; マルチベジクルリポソーム [DepoFoam])	1999年 [米国]	—
9	Visudyne	(QLT)Novartis, Valeant [北米]	Verteporfin	eggPG/DMPC (凍結乾燥製剤)	加齢黄斑変性症 <i>i.v.</i>	1999年 [スイス]	2004年 (5年遅れ)
10	Myocet	(TLC/Elan/Perrigo/Cephalon/ Teva Pharmaceutical)	Doxorubicin	eggPC/cholesterol (3バイアルキット製品; 用時調製)	転移性乳癌 (Cyclophosphamideとの 併用で1st line treatment) <i>i.v.</i>	2000年 [欧州]	—
11	Lipo-Dox <sup>3)</sup>	Taiwan Liposome Co. (TLC)/ TTY Biopharm	Doxorubicin	DSPC/cholesterol/ MPEG-DSPE (水分散製剤)	卵巣癌, 乳癌, エイズ関連カポジ肉腫 (PEG修飾リポソーム) <i>i.v.</i>	2002年 [台湾のみ]	—

1) 世界初のリポソーム医薬品で, 英国 (1991年承認), 米国 (1997年承認), 日本 (2006年承認) 始め, 世界40ヶ国以上で販売されている。

2) Abelcetはリボン状の脂質複合体 (長さ1~10 μm), Amphotec/Amphocilはディスク状の脂質複合体 (直径120nm) である。

3) Doxilのジェネリック薬であるLipodox (インド Sun Pharma社) と商品名が似ているが, 別のリポソーム医薬品である。

# リポソーム (Liposomes, Liposome Nanoparticles [LNPs], Lipid Nanoparticles [LNPs]) つづき

Confidential

表 世界で上市されたリポソーム/脂質ナノ粒子 医薬品 (その2) [2021年11月現在]

	商品名 (開発コード名)	開発・販売企業	薬物	脂質組成 (製剤の形態)	適応疾患 (備考)	上市時期	
						世界	日本
12	DepoDur <sup>4)</sup> (旧名 DepoMorphine)	SkyePharma/Pacira Pharm., EKR Ther. [米国], Flynn Pharma [EU]	Morphine	DOPC/cholesterol/DPPG/ triolein (水分散製剤)	手術時の麻酔薬 (硬膜外注射; 粒子径17-23µmマルチベンジクルリポソーム [DepoFoam])	2004年 [米国]	-
13	Lipusu	Luye Pharma	Paclitaxel	eggPC/cholesterol (凍結乾燥製剤)	乳癌, 転移性乳癌 (1st line treatment) [i.v.]	2004年 [中国のみ]	-
14	MEPACT [EU]/ Junovan	(Ciba-Geigy/Novartis/IDM Pharma/ Takeda)	Mifamurtide (MTP-PE)	POPC/DOPS (凍結乾燥製剤)	術後の骨肉腫 [i.v.]	2009年 [欧州]	-
15	Marqibo	(INEX and Enzon/Tekmira/ Talon/Spectrum)	Vincristine	SM/cholesterol (3バイアルキット製品; 用時調製)	急性リンパ性白血病 (血中滞留型リポソーム) [i.v.]	2012年 [米国]	-
16	EXPAREL	Pacira Pharmaceuticals	Bupivacaine	DPPG/cholesterol/tricaprylin/ DEPC (水分散製剤)	手術時の局所麻酔薬 (粒子径24-31µm マルチベンジクルリポソーム [DepoFoam])	2012年 [米国]	-
17	ONIVYDE (MM-398/PEP-02)	(PharmaEngine [台湾], Merrimack [米国], Baxter International [EU]) Servier/ヤクルト [日本]	Irinotecan	DSPC/cholesterol/ MPEG-DSPE	転移性膵臓腺癌 [i.v.]	2015年 [米国]	2020年3月 (5年遅れ)
18	VYXEOS (CPX-351)	(Celator) <sup>5)</sup> Jazz Pharmaceuticals	Daunorubicin + Cytarabine (5:1)	DSPC/DSPG/cholesterol (凍結乾燥製剤)	治療関連急性骨髄性白血病 (t-AML), 骨髄異形成関連変化を伴うAML (AML-MRC) [i.v.]	2017年8月 [米国]	-
19	ONPATPRO <sup>5)</sup>	Alnylam (Tekmira/Arbutus)	Patisiran (siRNA)	Dlin-MC3-DMA/DSPC/ cholesterol/PEG2000-C-DMG (水分散製剤)	成人の遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス による多発性神経障害 [i.v.]	2018年8月 <sup>6)</sup> [米国]	2019年6月 (約1年遅れ)
20	ARIKAYCE	Insmed	Amikacin	DPPC/cholesterol (水分散製剤)	Mycobacterium avium complex (MAC) 肺感染症 [Inhalation]	2018年9月 [米国]	2021年3月 (2.5年遅れ)
21	COMIRNATY <sup>7)</sup> (BNT162b2)	BioNTech/Pfizer	Tozinameran (mRNA)	ALC-0315 (カチオン性脂質)/ALC-0159 (PEG2000脂質)/DSPC/cholesterol (水分散製剤; 凍結保存)	SARS-CoV-2 による感染症の予防 [i.m.]	2020年12月 <sup>8)</sup> [米国]	2021年2月 <sup>8)</sup>
22	MODERNA COVID-19 VACCINE <sup>7)</sup> Spikevax [欧州名]	Moderna/武田薬品工業 [日本]	CX-024414 (mRNA)	SM-102 (カチオン性脂質)/cholesterol/ DSPC/PEG2000-DMG (水分散製剤; 凍結保存)	SARS-CoV-2 による感染症の予防 [i.m.]	2020年12月 <sup>9)</sup> [米国]	2021年5月 <sup>9)</sup>

4) 販売不振のために、2012年に製造販売中止。

5) 米国の Prescribing Information では lipid complex という表現となっているが、日本のインタビューフォームでは脂質ナノ粒子という表現が使われている (添付文書には記載なし)。

6) 米国での承認は2018年8月10日、欧州での承認は2018年8月30日。

7) 米国の Prescribing Information では lipid particles という表現となっているが、日本のインタビューフォーム/添付文書では脂質ナノ粒子という表現が使われている。

8) 2020年12月11日に米国でEmergency Use Authorization (緊急使用許可) を、続けて12月21日に欧州で条件付き承認を取得。日本では2021年2月に特例承認を取得。

9) 2020年12月18日に米国でEmergency Use Authorization (緊急使用許可) を、続けて翌年1月6日に欧州で条件付き承認を取得。日本では2021年5月に特例承認を取得。

# リポソームのDDSとしての特徴

- 1) 生体由来の脂質を用いているので**生体適合性が良く**、全身投与から局所投与まで全ての投与経路が可能である。
- 2) 膜組成・粒子径を変えることにより、**様々な機能や物性**(温度感受性、pH感受性、光感受性、アジュバント効果、徐放性、passive targeting、active targeting 等)を持たせることが可能である (→ **このことが処方設計を難しくしている**)
- 3) 低分子薬物からペプチド・核酸などの**高分子薬物まで保持可能な薬物が多い**。特に、水溶性薬物をその内水相に保持できるところが大きな特長である。
- 4) 主成分であるリン脂質の**臨界ミセル濃度(cmc: critical micelle concentration)が非常に低い( $<10^{-10}M$ )**ので、製剤中、あるいは体液で希釈された生体内においてもその構造を維持できる。
- 5) 更に標的部位において、①薬物自身の膜透過、あるいは②酵素分解・希釈効果等に基づくリポソーム構造破壊により、**保持した薬物の放出**が期待できる。
- 6) 細胞の大きさ(10 $\mu$ m)に比してリポソームのそれはかなり小さいので、保持した薬物ごと、特異的あるいは非特異的に**標的細胞に取り込ませる**ことも可能である。
- 7) 近年、医学生物学領域で注目されている“**エクソソーム**”(細胞が外に吐き出す脂質小胞体)は正に、究極のリポソームともいえる。

1980年代初め、数あるドラッグキャリアの中でも、リポソームに関する論文、特許が断トツに多かった but .....



国産のリポソーム  
医薬品を、早く実用  
化するように！

故 水島 裕 先生  
元参議院議員、音楽家、医師、  
日本DDS学会創設者、  
LTTバイオフーマ創設者、  
リポPGE1(パルクス、リプル)開発者

## リポソーム製剤実用化のための問題点 ...

- ・大量生産方法の開発
- ・最終製剤の均一性・再現性の保証
- ・最終製剤の無菌性の保証
- ・最終製剤の長期保存安定性の保証
- ・水溶性薬物の高保持率化

➡ いずれも製剤工学的な問題点！

自分は製剤研究者！

どうせやるなら  
世界に勝とう！

“確実な器” 創りに着手 1983年～（世界が競争相手）

同じ頃、欧米にリポソーム  
専門のベンチャーが乱立

## 企業内でリポソーム製剤の実用化をめざして…

- 1) “**確実な器**” 創り 1981年～  
⇒ 製剤工学的問題点の解決
- 2) “**製剤としての器**” 創り 1985年～  
⇒ 種々薬物での有用性検証
- 3) “**生きた器**” 創り 1985年～  
⇒ アクティブ・パッシブターゲティング
- 4) “**未来の器**” 創り 1995年～  
⇒ 遺伝子治療、RNAi治療

当初は就業時間後の  
基礎研究として

苦しかったが、毎日  
が楽しい時期だった

組織横断的な社内  
プロジェクト

↑ ↓  
ヒトや組織を動か  
すことの難しさ・  
喜びを学んだ

国内外他社・大学  
との共同研究・共  
同開発

研究がそれほど好きでなかった自分が、どんどん研究の虜に…

## リポソーム製剤実用化をめざして...

- 1) “**確実な器**” 創り  
→ **製剤工学的問題点の解決**
- 2) “**製剤としての器**” 創り  
→ **種々薬物での有用性検証**
- 3) “**生きた器**” 創り  
→ **アクティブ・パッシブターゲティング**
- 4) “**未来の器**” 創り  
→ **遺伝子治療、ポストゲノム**

# リポソーム製剤実用化のための 製剤工学的問題点解決

## 1) “確実な器” 創り

- ・ 大量生産方法の開発
- ・ 最終製剤の均一性・再現性の保証
- ・ 最終製剤の無菌性の保証
- ・ 最終製剤の長期保存安定性の保証
- ・ 水溶性薬物の高保持率化

実験したくとも、製剤研究所内に、リポソーム調製、分析に関わる試薬・器具・装置等が何も無く、外部機関(大学、分析機器販売会社)から借用し、徐々に購入してそろえた。

リポソームは何故、大量生産できなかつたのか？  
何故、保存安定性が悪かつたのか？

- リポソームの原料のリン脂質類は水に膨潤する
  - ⇒ 難溶性薬物はどのように溶解速度(溶解度)を上げる？
- リポソームの世界(生化学分野が先行)は何故、生理食塩液(saline)やリン酸緩衝化生理食塩液(PBS)を用いるのか？
  - ⇒ コロイドの世界では、電解質(NaCl)の使用は絶対禁忌(代替りの等張化剤として、糖類や多価アルコールが有用であることを発見)
  - ⇒ 静電氣的相互作用を利用する主薬の高保持率化においても、電解質が悪さをすることを発見

表 新規に開発したリポソーム製剤の大量生産方法

名称	調製方法 (詳細は参考文献11参照のこと)	有機溶媒	加熱操作	攪拌力	ずり応力	特徴	日本特許番号 (出願年)
1 加温法 (Thermal swelling method)	リン脂質の粉末としての相転移温度 ( $T_{\alpha}$ ) と油性荷電脂質の融点に注目し, 両者より高い温度にて脂質粉末を薬物水溶液で瞬時に水和・膨潤させた後, 攪拌する方法.	—	必要	必要	—	熱に不安定な薬物には不適. コレステロールが膜に入りにくい. 融点の低い荷電脂質は膜挿入可能.	第1750437号 (1983年)
2 メカノケミカル法 (Mechanochemical method)	脂質粉末 (レシチン, コレステロール, 荷電脂質) を機械的せん断力により少量の薬物水溶液で効率的に水和させ, 更に攪拌しながら薬物水溶液を加える方法.	—	—	必要	必要	上記加温法のコレステロールが入りにくい欠点を改良. せん断力に弱い高分子には不適.	第1856735号 (1983年)
3 脂質溶解法 (Minimum solvent method)	必要最小量の揮発性有機溶媒を用いて脂質膜成分が均一に混合分散しあった脂質混合物を得, これを窒素バブリング等により乾燥 (lipid film化は不要) 後, 薬物水溶液と混合攪拌する方法.	必要	—	必要	—	脂質原料メーカーが脂質混合乾燥物を提供すれば, 製剤工場で有機溶媒を使う必要なし.	特告平04-057375号 (1983年)
4 噴霧乾燥法 (Spray-drying method)	少量の揮発性有機溶媒に脂質膜成分を溶解させ, 更にこれに水溶性芯物質 (糖類の粉末) を分散させたものを噴霧乾燥し, この乾燥物を薬物水溶液と混合攪拌する方法.	必要	—	必要	—	上と同じであるが, 更に非晶質化され表面積が大きいので, 水和・膨潤が速やかに起こる.	第2089683号 (1985年)
5 多価アルコール法 (Polyol dilution method)	脂質膜成分を生体投与可能なプロピレングリコールやグリセリン等の多価アルコールに溶解または膨潤させ, これと薬物水溶液とを混合攪拌する方法. 多価アルコールは除去する必要なし.	—	—	必要	—	ほとんどの膜組成に対応可能であり, 溶媒除去操作が不要なので簡便. 安定化にも寄与.	第2035684号 (1983年) 欧米加でも成立
6 凍結乾燥空リポソーム法 (Freeze-dried empty liposomes method)	上記いずれかの方法により空リポソームを大量に調製し, バイアルに無菌的に小分け充填した後, 凍結乾燥する. これに薬物水溶液を入れるだけで粒子径が制御されたりポソームが得られる方法.	—	—	—	—	基本的には, Bangham法と同等のものが無菌的に再現性良く得られる. 熱に不安定な薬物にも適用可.	第2599492号 (1990年) 米加でも成立
7 薬物の高保持率化法 (High encapsulation efficiency method)	薬物の荷電と反対の荷電を有する脂質を用い (脂質/薬物 モル比3倍以上), 更に低イオン濃度下でリポソームを調製することにより, 製剤・生体内で薬物を安定に高保持率で保持させる方法.	—	—	—	—	ドキシソルピシンのような塩基性薬物, 核酸のような酸性薬物を安定にリポソームに保持できる.	第2609183号 (1990年) 欧米加でも成立

## 外人と(英語で)戦った思い出

---

### 多価アルコール法の欧州出願特許



欧州化粧品会社と欧州特許庁(独ミュンヘン)における  
2回にわたる特許係争(1990年前後)



2回とも勝訴 ⇒ 欧州特許成立



しかし

欧州化粧品会社からロイヤリティもらわず(実害無いから)



- ・ Dr. Kikuchi は欧州化粧品会社研究所で有名になった？
- ・ 世界中の女性を自分のテクノロジーできれいにしてあげた？

コスメデコルテ「モイストチュア リポソーム」 1992年発売

女優・松下奈緒  
さんをCMに起用

40mL: 10,000円

60mL: 13,500円



写真提供 : コーセー化粧品 (内藤昇常務取締役、荒金久美常勤監査役)

表 新規に開発したリポソーム製剤の大量生産方法

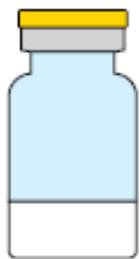
名称	調製方法 (詳細は参考文献11参照のこと)	有機溶媒	加熱操作	攪拌力	ずり応力	特徴	日本特許番号 (出願年)
1 加温法 (Thermal swelling method)	リン脂質の粉末としての相転移温度 ( $T_{\alpha}$ ) と油性荷電脂質の融点に注目し, 両者より高い温度にて脂質粉末を薬物水溶液で瞬時に水和・膨潤させた後, 攪拌する方法.	—	必要	必要	—	熱に不安定な薬物には不適. コレステロールが膜に入りにくい. 融点の低い荷電脂質は膜挿入可能.	第1750437号 (1983年)
2 メカノケミカル法 (Mechanochemical method)	脂質粉末 (レシチン, コレステロール, 荷電脂質) を機械的せん断力により少量の薬物水溶液で効率的に水和させ, 更に攪拌しながら薬物水溶液を加える方法.	—	—	必要	必要	上記加温法のコレステロールが入りにくい欠点を改良. せん断力に弱い高分子には不適.	第1856735号 (1983年)
3 脂質溶解法 (Minimum solvent method)	必要最小量の揮発性有機溶媒を用いて脂質膜成分が均一に混合分散しあった脂質混合物を得, これを窒素バブリング等により乾燥 (lipid film化は不要) 後, 薬物水溶液と混合攪拌する方法.	必要	—	必要	—	脂質原料メーカーが脂質混合乾燥物を提供すれば, 製剤工場で有機溶媒を使う必要なし.	特告平04-057375号 (1983年)
4 噴霧乾燥法 (Spray-drying method)	少量の揮発性有機溶媒に脂質膜成分を溶解させ, 更にこれに水溶性芯物質 (糖類の粉末) を分散させたものを噴霧乾燥し, この乾燥物を薬物水溶液と混合攪拌する方法.	必要	—	必要	—	上と同じであるが, 更に非晶質化され表面積が大きいので, 水和・膨潤が速やかに起こる.	第2089683号 (1985年)
5 多価アルコール法 (Polyol dilution method)	脂質膜成分を生体投与可能なプロピレングリコールやグリセリン等の多価アルコールに溶解または膨潤させ, これと薬物水溶液とを混合攪拌する方法. 多価アルコールは除去する必要なし.	—	—	必要	—	ほとんどの膜組成に対応可能であり, 溶媒除去操作が不要なので簡便. 安定化にも寄与.	第2035684号 (1983年) 欧米加でも成立
6 凍結乾燥空リポソーム法 (Freeze-dried empty liposomes method)	上記いずれかの方法により空リポソームを大量に調製し, バイアルに無菌的に小分け充填した後, 凍結乾燥する. これに薬物水溶液を入れるだけで粒子径が制御されたりポソームが得られる方法.	—	—	—	—	基本的には, Bangham法と同等のものが無菌的に再現性良く得られる. 熱に不安定な薬物にも適用可.	第2599492号 (1990年) 米加でも成立
7 薬物の高保持率化法 (High encapsulation efficiency method)	薬物の荷電と反対の荷電を有する脂質を用い (脂質/薬物 モル比3倍以上), 更に低イオン濃度下でリポソームを調製することにより, 製剤・生体内で薬物を安定に高保持率で保持させる方法.	—	—	—	—	ドキシソルピシンのような塩基性薬物, 核酸のような酸性薬物を安定にリポソームに保持できる.	第2609183号 (1990年) 欧米加でも成立



(3種×4本/セット)

⇒ 日油(株)からコートソーム ELシリーズとして販売開始 (1995年発売)

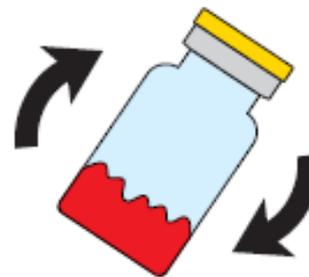
⇒ その後、この技術は、  
 遺伝子導入用リポソーム(日油: コートソームEL-01-D: 2003年 発売、北海道システム・サイエンス: LipoTrustシリーズ; 2004年 発売)、あるいは  
 siRNA導入用リポソーム(北海道システム・サイエンス; LipoTrust EX シリーズ; 2006年 発売) に活用



凍結乾燥  
空リポソーム



室温条件下  
で注入



手または振盪器  
による攪拌



薬物を保持した  
リポソーム完成

図 凍結乾燥空リポソーム法の実用化

# リポソーム製剤実用化のための 製剤工学的問題点解決

## 1) “**確実な器**” 創り

- 大量生産方法の開発
- **最終製剤の均一性・再現性の保証**
- 最終製剤の無菌性の保証
- 最終製剤の長期保存安定性の保証
- 水溶性薬物の高保持率化

## 最終製剤の均一性・再現性の保証

⇒ リポソーム粒子径制御装置リポナイザーの開発(1992年)



製造:野村マイクロサイエンス(株)、販売:日油(株)

図 リポナイザー® LP-90、LP-142、LP-293

〔左から90mmφ、90mmφ(500mLタンク付)、  
142mmφ、293mmφメンブランフィルター用〕

# リポソーム製剤実用化のための 製剤工学的問題点解決

## 1) “**確実な器**” 創り

- ・ 大量生産方法の開発
- ・ 最終製剤の均一性・再現性の保証
- ・ **最終製剤の無菌性の保証**
- ・ **最終製剤の長期保存安定性の保証**
- ・ **水溶性薬物の高保持率化**

表 リポソーム製剤実用化のための製剤工学的問題点解決

問題点	過去の状況	解決のためのアイデア
a) 大量生産方法の開発	従来の方法は有機溶媒や界面活性剤を使用していた。	脂質同士の混合と水和を効率的に起こさせる方法の開発
b) 最終製剤の均一性・再現性の保証	粒子径分布が広がったり、ロットごとに平均粒子径が変動したりした。	ポリカーボネートメンブレンフィルターによるextrusionのための装置の開発
c) 最終製剤の無菌性の保証	加熱滅菌や濾過滅菌は不可能とされていた。	粒子径 $0.2\mu\text{m}$ 以下は濾過除菌法、 $0.2\mu\text{m}$ 以上は加熱滅菌法の採用
d) 最終製剤の長期保存安定性の保証	水分散状態で保存すると、短時間で凝集や沈降が認められた。	脂質の化学的安定化とコロイド粒子の物理的安定化に注目
e) 水溶性薬物の高保持率化	脂溶性薬物や膜親和性薬物の保持率は問題ないが、水溶性薬物の高保持率化は困難だった。	静電氣的相互作用を利用した薬物の高保持率化

Liposomal adriamycin (L-ADM: DV-7929) was developed at Daiichi Pharmaceutical since 1988.

I was a young researcher (35 yrs old).

『合成による創薬ばかりでなく、製剤・DDSによる創薬をめざしたい』  
第15回製剤セミナー(1990年)での招待講演にて

- Freeze-dried product
- Encapsulation efficiency: ca.100%
- Particle size: ca. 100nm
- Long term storage:  
stable for 2 years at 4°C

25L scale

主薬アドリアマイシンの  
原薬代 400万円!

## リポソーム製剤実用化をめざして...

- 1) “**確実な器**” 創り  
→ 製剤工学的問題点の解決
- 2) “**製剤としての器**” 創り  
→ 種々薬物での有用性検証
- 3) “**生きた器**” 創り  
→ アクティブ・パッシブターゲティング
- 4) “**未来の器**” 創り  
→ 遺伝子治療、ポストゲノム

## アムホテリシンBのマウスにおける急性毒性

LD<sub>50</sub>

Free Amphotericin B

1.5 – 3 mg/kg

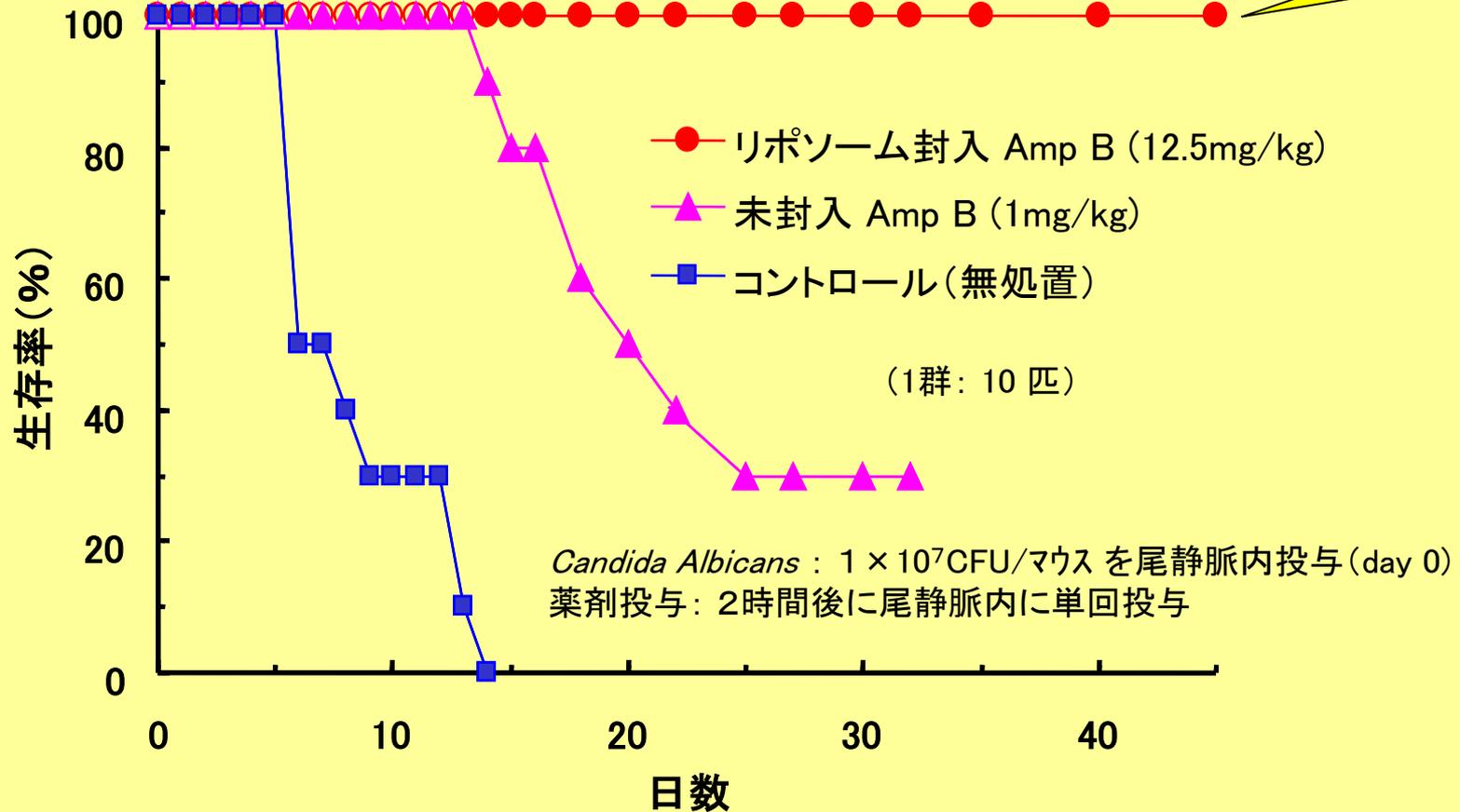
Liposomal Amphotericin B

25 mg/kg

長崎大学医学部第2内科(原耕平教授、河野茂講師)との共同研究

その後、教授になられ、  
現在は長崎大学学長

リポソーム群  
は完全治癒！



**Fig. Effect of the liposomes containing amphotericin B (Amp B) on the survival of mice infected with *Candida Albicans*. (Collaboration with Nagasaki University School of Medicine)**

# リポソーム (Liposomes, Liposome Nanoparticles [LNPs], Lipid Nanoparticles [LNPs])

表 世界で上市されたリポソーム/脂質ナノ粒子 医薬品 (その1) [2021年11月現在]

	商品名 (開発コード名)	開発・販売企業	薬物	脂質組成 (製剤の形態)	適応疾患 (備考)	上市時期	
						世界	日本
1	AmBisome <sup>1)</sup>	(Vestar/NeXstar) Gilead, Astellas Pharma [米国], 大日本住友製薬 [日本]	Amphotericin B	HSPC/cholesterol/DSPG/ α-tocopherol (凍結乾燥製剤)	真菌感染症, リーシュマニア症 (世界初のリポソーム医薬品) <i>i.v.</i>	1990年 [アメリカ]	2006年 (16年遅れ)
2	Epaxal/HAVpur/ VIROHEP-A	(Berna Biotech/Crucell), Janssen group [Epaxal], Chiron, Novartis, Scott Cassara [HAVpur or VIROHEP-A]	Inactivated hepatitis A virus (strain RG-SB)	PC/PE/HA & NA glycoproteins (水分散プレフィルドシリンジ)	A型肝炎 (いわゆる)	1994年 [スイス]	—
3	Abelcet <sup>2)</sup>	(TLC/Elan/Enzon) Sigma-Tau/ Ledian Biosci.	Amphotericin B	DMPC/DMPG (水分散製剤)	真菌感染症 モル比1 <i>i.v.</i>	1995年 [米国]	—
4	DOXIL [日米]/ CAELYX [EU]	(LTI/Sequus/ALZA/Ortho Biotech, Schering-Plough) Janssen group	Doxorubicin	HSPC/cholesterol/ MPEG-DSPE (水分散製剤)	エイズ関連カポジ肉腫, 卵巣癌, 乳癌, 多発性骨髄腫 (PEG修飾リポソーム) <i>i.v.</i>	1995年 [米国]	2007年 (12年遅れ)
5	DaunoXome	(Vestar/NeXstar/Gilead/Diatos) Galen	Daunorubicin	DSPC/cholesterol (水分散製剤)	エイズ関連カポジ肉腫 (1st line treatment) <i>i.v.</i>	1996年 [英国]	—
6	Amphotec <sup>2)</sup> [米国]/ Amphocil <sup>2)</sup> [欧州]	(LTI/Sequus/ALZA/ InterMune/ Three River/ Kadmon) Alkopharma	Amphotericin B	cholesteryl sulfate (凍結乾燥製剤)	真菌感染症, リーシュマニア症 (脂質との モル比1:1のコンプレックス製剤) <i>i.v.</i>	1996年 [米国]	—
7	Inflexal V/ Infectovac flu [ドイツ]	(Berna Biotech/Crucell) Janssen group	Influenza virus surface antigens	lecithin (水分散プレフィルドシリンジ)	インフルエンザ (いわゆるVirosome; 筋注・皮下注)	1997年 [欧州]	—
8	DepoCyt [米国]/ DepoCyte [EU]	(SkyePharma/Enzon/Pacira Pharm.) Sigma-Tau [米国], Mundipharma [EU]/ Ledian Biosci.	AraC (Cytarabine)	DOPC/cholesterol/DPPG/ triolein (水分散製剤)	リンパ性髄膜炎 (CSFへの直接注入); マルチベジクルリポソーム [DepoFoam]	1999年 [米国]	—
9	Visudyne	(QLT)Novartis, Valeant [北米]	Verteporfin	eggPG/DMPC (凍結乾燥製剤)	加齢黄斑変性症 <i>i.v.</i>	1999年 [スイス]	2004年 (5年遅れ)
10	Myocet	(TLC/Elan/Perrigo/Cephalon) Teva Pharmaceutical	Doxorubicin	eggPC/cholesterol (3バイアルキット製品; 用時調製)	転移性乳癌 (Cyclophosphamideとの 併用で1st line treatment) <i>i.v.</i>	2000年 [欧州]	—
11	Lipo-Dox <sup>3)</sup>	Taiwan Liposome Co. (TLC)/ TTY Biopharm	Doxorubicin	DSPC/cholesterol/ MPEG-DSPE (水分散製剤)	卵巣癌, 乳癌, エイズ関連カポジ肉腫 (PEG修飾リポソーム) <i>i.v.</i>	2002年 [台湾のみ]	—

2009年  
売上300億円超

1) 世界初のリポソーム医薬品で, 英国 (1991年承認), 米国 (1997年承認), 日本 (2006年承認) 始め, 世界40ヶ国以上で販売されている。

2) Abelcetはリボン状の脂質複合体 (長さ1~10 μm), Amphotec/Amphocilはディスク状の脂質複合体 (直径120nm) である。

3) Doxilのジェネリック薬であるLipodox (インド Sun Pharma社) と商品名が似ているが, 別のリポソーム医薬品である。

## 本日の講義

---

- 1) DDS開発におけるその他の問題点
- 2) リポソームの製剤設計
  - a) 製剤工学的問題点の解決
  - b) 癌へのターゲティング**
  - c) 遺伝子・核酸医薬のデリバリー

## 質問コーナー

---

**抗がん剤の副作用が起こる組織・細胞は？**

# アドリアマイシンリポソーム (DV-7929): 健常ラットにおける安全性試験 (一般症状)

EPI: ADM誘導体

4週間歇投与(1週間 1回x4)、4週間回復試験 一般症状

	Control	ADM		Rp.80		EPI	
	0	2.8	5.6	2.8	5.6	2.8	5.6
Dose(mg/kg)	0	2.8	5.6	2.8	5.6	2.8	5.6
No. of Animals	5	5	5	5	5	5	5
Death(moribund sacrifice)	0	0	4(1)	0	0	0	3
Decrease in locomoter activity	0	0	5	0	0	0	5
Respiratory depression	0	0	5	0	0	0	5
Emaciation	0	0	5	0	0	0	3
Crouching	0	0	2	0	0	0	0
Abdominal enlargement	0	0	5	0	0	0	5
Anemia	0	0	5	0	0	0	5
Rough coat	0	0	5	0	0	0	5
Loss of hair	0	0	5	0	1	0	1
Ptosis	0	0	4	0	0	0	2
Bleeding(injection site)	0	0	0	0	0	0	1

# アドリアマイシンリポソーム (DV-7929) 健常ラットにおける安全性試験(心毒性)

EPI: ADM誘導体

4週間間歇投与(1週間1回x4), 4週間回復試験における心電図変化

	Control	ADM		Rp.80		EPI		
	Dose(mg/kg) No. of animals	0 5	2.8 5	5.6 5	2.8 5	5.6 5	2.8 5	5.6 5
Before	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Week1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Week2	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Week3	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0
Week4	0.0	0.0	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.8
Week5	0.0	0.1	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4
Week6	0.0	0.8	4.4	0.0	0.4	0.0	0.0	4.2
Week7	0.0	2.6	4.7	0.0	1.2	0.8	0.8	5.0
Week8	0.0	4.0	5.0	0.0	2.8	1.6	1.6	5.0

心電図スコアの平均値で示した

心電図スコア

	QRSig	T(a)	P(a)	R(a)	HR
Score 0	N	N	N	N	N
Score 1	N	↓	N	N	N
Score 2	↑	↓	N	N	N
Score 3	↑	↓	↓	↓	N
Score 4	↑↑	↓↓	↓	↓	↓
Score 5	↑↑	—	—	↓↓	↓↓

# アドリアマイシンリポソーム(DV-7929): 担癌マウス(皮下移植固形癌)における主薬理効果

Table 5 Effect of the liposomes containing doxorubicin on the survival of mice bearing Colon 26. (Collaboration with Institute of Molecular and Cellular Biosciences, The University of Tokyo)

Agents	Dose (mg/kg)	Median Survival Time (days)	T/C (%)	% Cured by Day91
Control	0	28.0	100	0
Free Doxorubicin	5.9×2	31.3	112	0
	8.9×2	40.3	144	0
	13.3×2	32.3	115	10
	20.0×2	34.0	121	0
Liposomal Doxorubicin	5.9×2	37.0	132	0
	8.9×2	37.0	132	0
	13.3×2	37.0	132	0
	20.0×2	54.3	194	10
	30.0×2	78.0	279	40

Colon26 :  $1 \times 10^5$  cells/マウス を右腋下部皮下に移植 (day 0), 1群10匹

薬剤投与 : 下記doseを尾静脈内投与 (Day 7並びにDay 14)

## リポソーム製剤実用化をめざして...

- 1) “**確実な器**” 創り  
➡ 製剤工学的問題点の解決
- 2) “**製剤としての器**” 創り  
➡ 種々薬物での有用性検証
- 3) “**生きた器**” 創り  
➡ **アクティブ・パッシブターゲティング**
- 4) “**未来の器**” 創り  
➡ 遺伝子治療、ポストゲノム

# “生きた器” 創り 1985年～ (アクティブ・パッシブターゲティング)

## - 機能性リポソーム

- 1) 温度感受性リポソーム(温熱療法との組合せ)
- 2) pH感受性リポソーム(疾患部位、リゾソーム内の弱酸性利用)

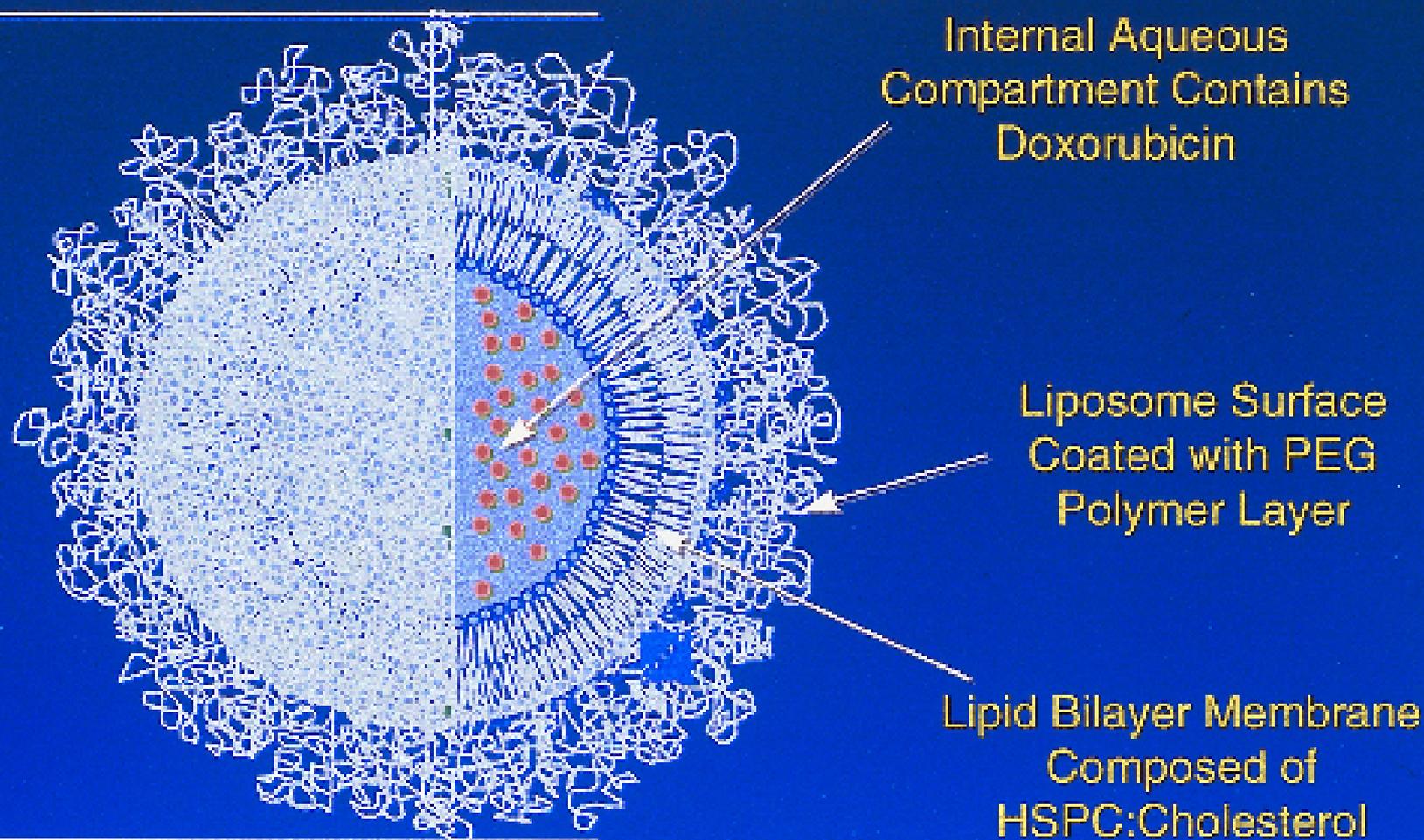
## - アクティブターゲティング

- 1) ガラクトース修飾リポソーム(肝実質細胞)
- 2) マンノース修飾リポソーム(肝クッパー細胞、マクロファージ)
- 3) アミノ酸修飾リポソーム(LDL受容体)
- 4) トランスフェリン修飾リポソーム(腫瘍細胞)
- 5) モノクローナル抗体修飾リポソーム(抗原提示細胞)
- 6) 経口ワクチン(パイエル板M細胞)

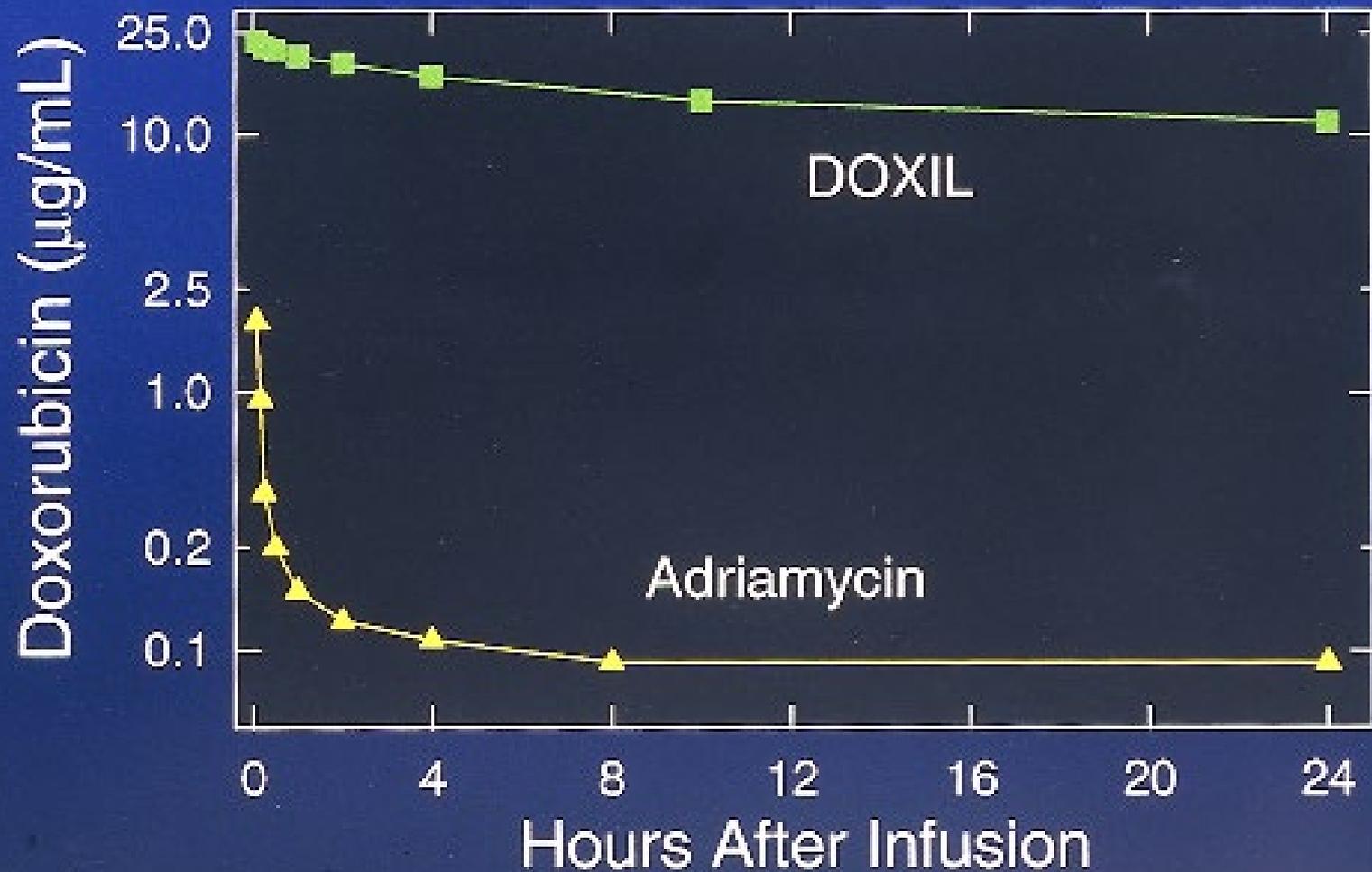
## - パッシブターゲティング(腫瘍・炎症組織等へのターゲティング)

- 1) シアル酸修飾リポソーム(グリコホリン、ガングリオシド)
- 2) 水溶性高分子修飾リポソーム(PEG、ポリグリセリンetc.)

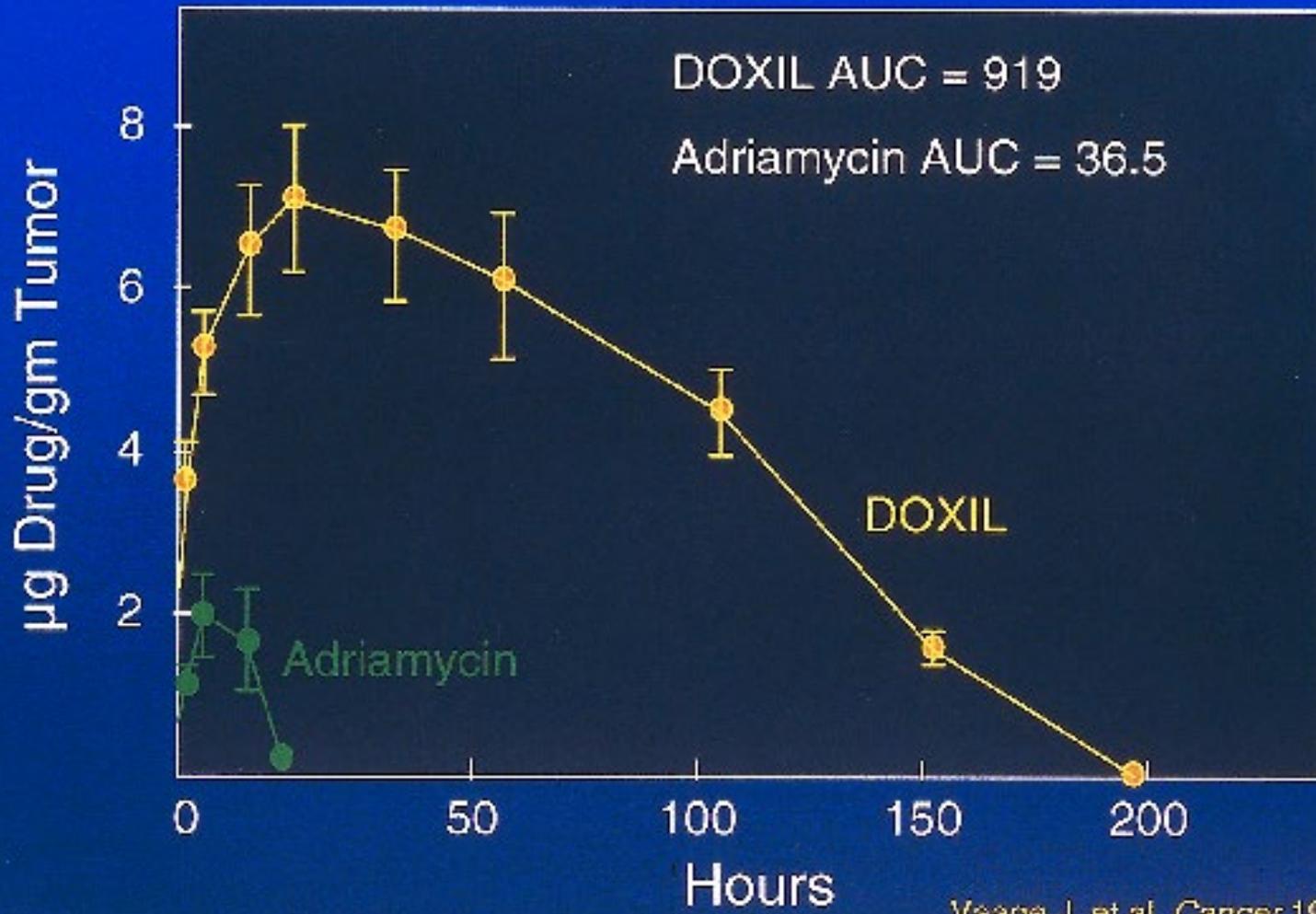
# Polyethylene glycol grafted to surface to create STEALTH Liposome (DOXIL)



# Plasma Levels: DOXIL™ Vs. Adriamycin (Single Dose, 50 mg/m<sup>2</sup>)



# Tissue Distribution of DOXIL™ vs. Doxorubicin in Human Prostate Carcinoma Xenograft



## DOXILの癌患者における腫瘍への蓄積性

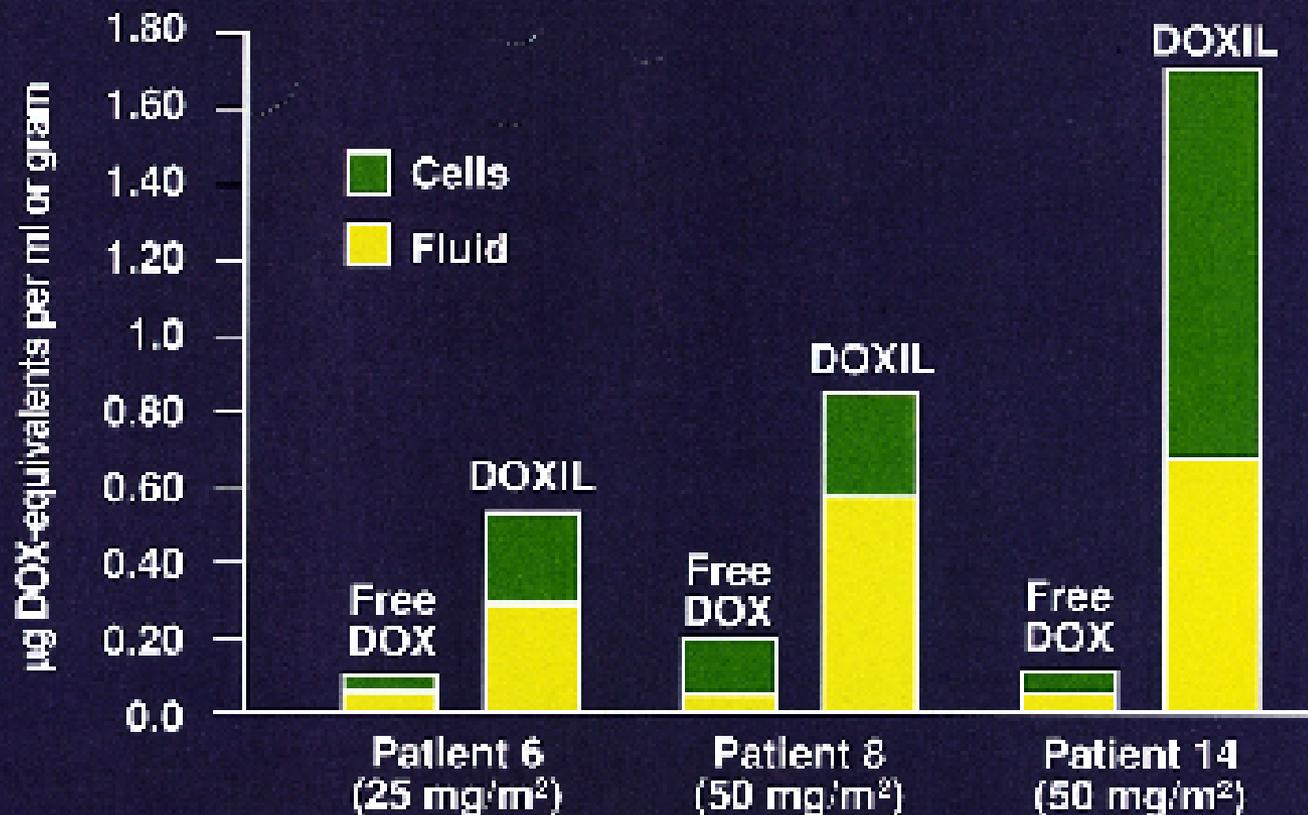


FIGURE 6. Enhancement of drug concentration in malignant effusions after Doxil treatment. Three patients with pleural effusions were treated successively with equal doses of free DOX and Doxil with a 3-week interval. Sampling was done between 4 to 24 h after injection of free DOX, and between 5 to 6 d after injection of Doxil. Patient 6 (breast Ca) received 25 mg/m<sup>2</sup>. Patients 8 (ovarian Ca) and 14 (non-small cell lung Ca) received 50 mg/m<sup>2</sup>. (Adapted from Gabizon, A. et al., *Cancer Res.*, 54, 967, 1994. With permission from Cancer Research Inc.)



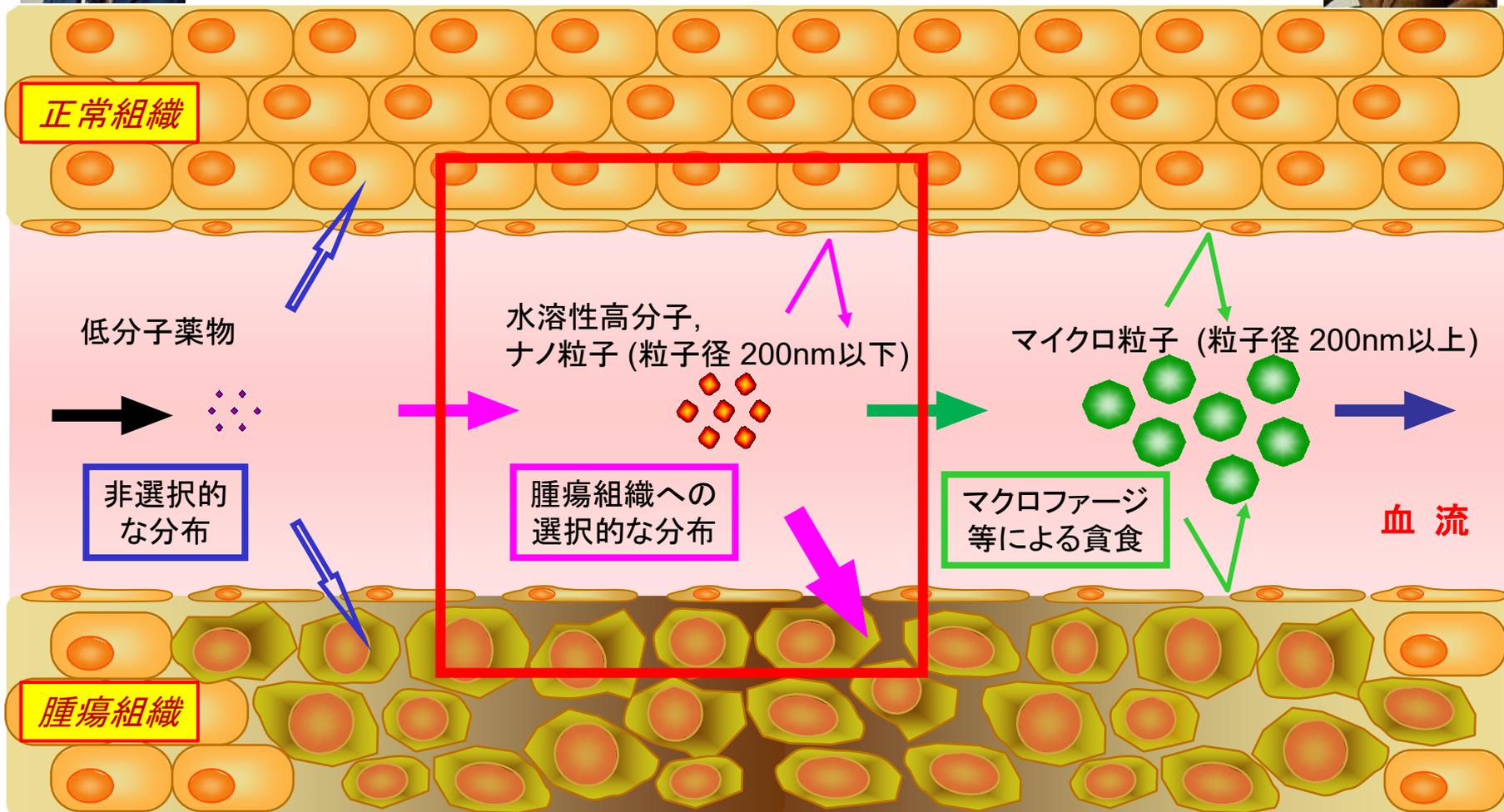
故前田浩先生 元熊本大学教授、DDS学会名誉理事

# EPR (Enhanced Permeability and Retention) 効果 による腫瘍組織へのパッシブ・ターゲティング



前国立がんセンター部長、DDS学会前理事長

松村保広先生



**腫瘍組織:** 新生血管の増生、血管透過性の亢進、リンパ系が未成熟などの特徴

リポソームの場合、未封入薬物に比して5-20倍高濃度でヒト腫瘍組織に分布することが確認されている

(東京理科大学薬学部教授西川元也先生作成の図を西川先生の許諾のもと一部改編)

# 抗体修飾リポソームの可能性検討 with 北大薬学部、徳島大薬学部、静岡県薬学部

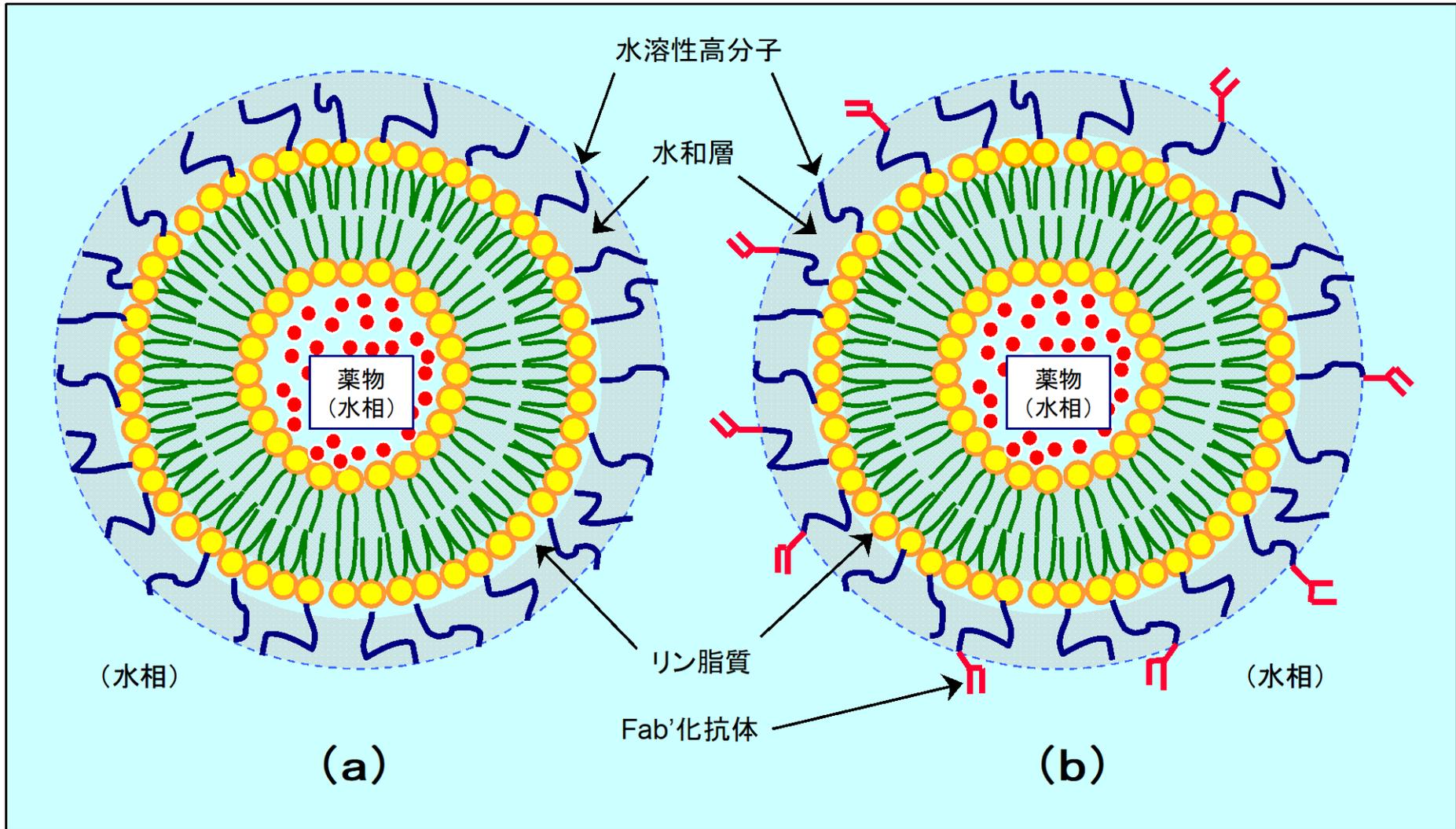


図 血中滞留型(ステルス)リポソーム(a)とモノクローナル抗体結合血中滞留型(ステルス)リポソーム(b)の模式図

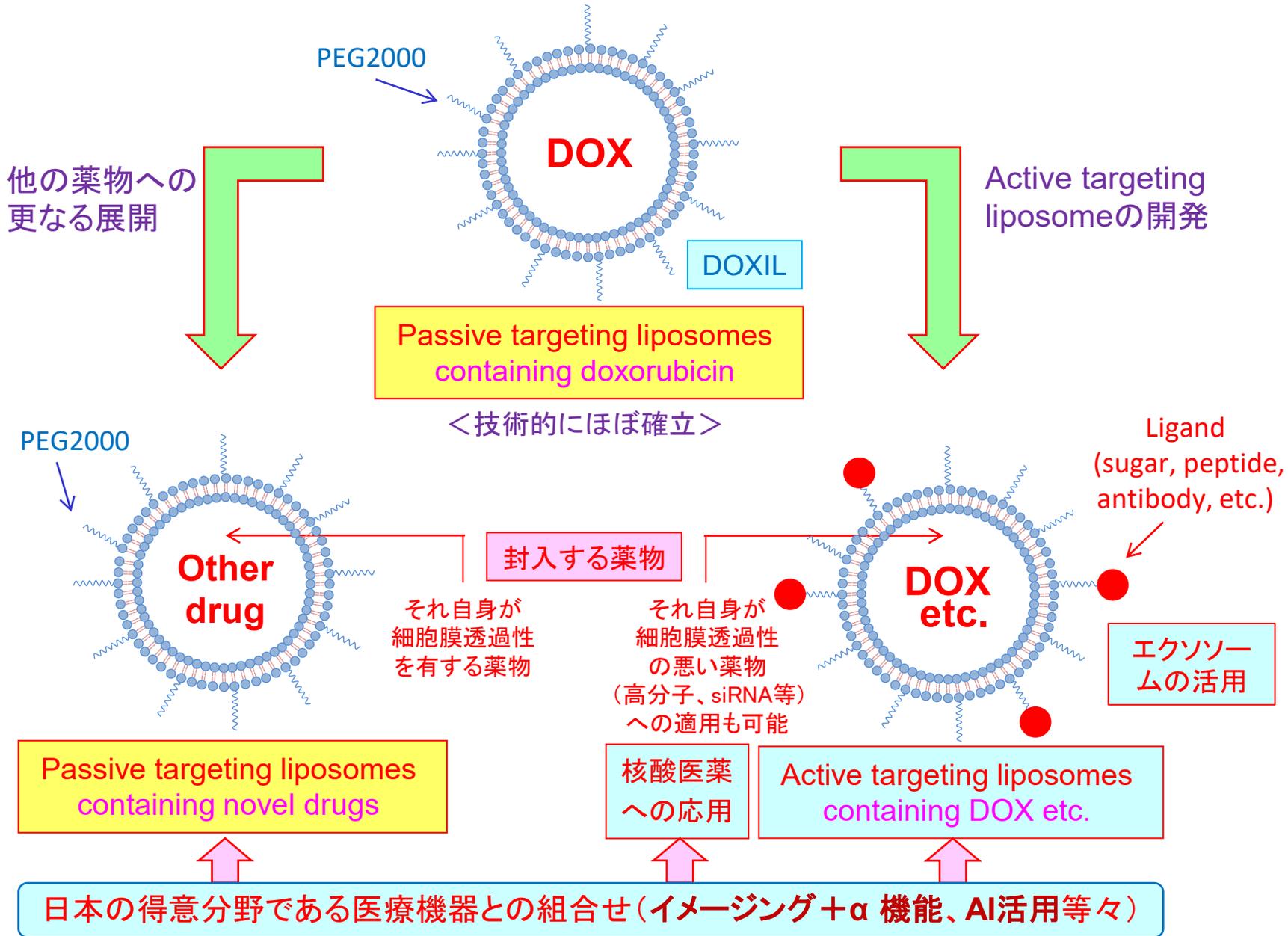


図 リポソーム医薬品の今後の展開

## 本日の講義

---

- 1) DDS開発におけるその他の問題点
- 2) リポソームの製剤設計
  - a) 製剤工学的問題点の解決
  - b) 癌へのターゲティング
  - c) 遺伝子・核酸医薬のデリバリー

## リポソーム製剤実用化をめざして...

- 1) “**確実な器**” 創り  
→ 製剤工学的問題点の解決
- 2) “**製剤としての器**” 創り  
→ 種々薬物での有用性検証
- 3) “**生きた器**” 創り  
→ アクティブ・パッシブターゲティング
- 4) “**未来の器**” 創り  
→ 遺伝子治療、ポストゲノム

Liposomal adriamycin (L-ADM: DV-7929) was developed at Daiichi Pharmaceutical since 1988.

I was a young researcher (35 yrs old).

『合成による創薬ばかりでなく、製剤・DDSによる創薬をめざしたい』  
第15回製剤セミナー(1990年)での招待講演にて

- Freeze-dried product
- Encapsulation efficiency: ca.100%
- Particle size: ca. 100nm
- Long term storage:  
stable for 2 years at 4°C

25L scale

## 思い出: DV-7929がドロップして・・・(1992年)

---

失意のどん底にいた私に声をかけてくれたのが、当時の新薬研究所・**安孫子雍史**所長(後に第一製薬・副社長)であった。

感謝: 研究は10年先を読んで行うものであることを学びました

「菊池君にリポソーム研究をしてもらっているのは、近い将来きっと来るであろう**遺伝子や核酸の医薬品の時代のため**である。リポソームは細胞(生体膜)成分で構成されるDDSであり、単独では細胞内導入が不可能な**遺伝子や核酸のデリバリーにはリポソームが最適**だと思っている。長い目で研究を続けてほしい。」

と勇気づけられた。(1990年には米国で、ウイルスを用いた遺伝子治療の臨床試験が始まっていた。)

## 思い出: 米国留学(1993年~1994年)

---

ミシガン大学留学中の一年間に、多くの大学(カリフォルニア大学サンフランシスコ校、南カリフォルニア大学、マサチューセッツ工科大学、ピッツバーグ大学医学部)、製薬企業(アップジョン、ファイザー、グラクソ)、ベンチャー企業(GeneMedicine)を訪問し、講演と討論を行った。

その講演で自分達のリポソーム技術を紹介すると、必ず「遺伝子導入用のカチオニックリポソームを持っているか？」との質問が帰ってきた。

1990年には米国でウイルスを用いた遺伝子治療が始まっていたが、当時既に、米国ではベクターとして非ウイルスを用いる研究開発についても機運が高まっていた。

## 思い出：“未来の器”創り(1995年～)

---

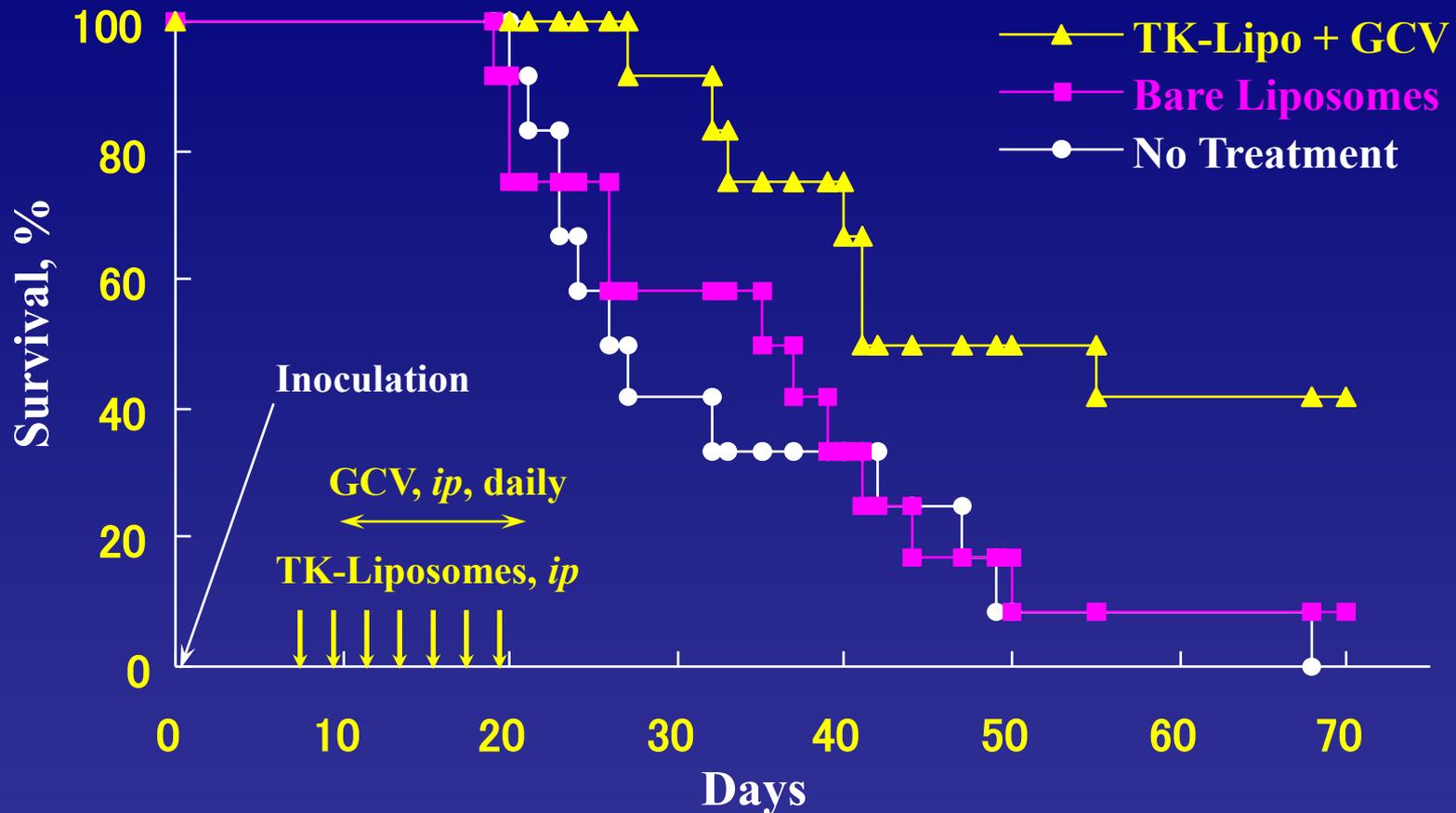
1995年に日本で初めてADA欠損症小児患者に対するレトロウイルスを用いた遺伝子治療が北海道大学で行われた。

当時、ベクターとしてウイルスを用いる特許のほとんどが欧米企業により押さえられていたが、非ウイルスベクターはまだ入り込む余地が残っている状況であった。

演者らはこの年に、国からの要請もあり国産の遺伝子治療用リポソームの開発を新潟大学医学部産科婦人科(田中憲一教授)と共同で開始した。

我々にとっては、まさに“未来の器”創りが始まった。

数年間にわたる300以上の処方スクリーニングにより、ヒト卵巣がん細胞移植ヌードマウスの系で明らかに抗腫瘍効果と延命効果を示す独自処方を確立し、特許出願も行った。



**Fig. Effect of Cationic Liposomes on the Survival of Mice Bearing the Ovarian Tumor Cells, HRA (  $3 \times 10^5$  cells/body )**

GCV : 35mg/kg twice, daily, i.p.

Gene transfer : 20 $\mu$ g of TK gene/body, i.p.

## しかしながら・・・

---

米国におけるウイルス由来の死亡事故など（1999年ベルジンジャー事件等）もあって、2000年代初頭は世界の遺伝子治療研究そのものが下火になりつつあり、それ以後の開発は断念せざるを得なかった。

感謝:この時も、研究は10年先を読んで  
行うものであることを学びました

そのような状況であったにもかかわらず、研究開発トップの鈴木忠生常務取締役からは「この遺伝子導入技術は近い将来必ず生かせる時が来るので、研究を辞める必要は無い。それまで細く長く研究を続けてほしい。」との指示を受けた。

～Serum 存在下でも最高の導入効率・低毒性を示すリポソームセット～

技術提携先：第一製薬株式会社

# LipoTrust

10月14日発売開始!

2004年10月～

北海道システム・サイエンス社から販売

製品仕様 3本セット 1ml 用 (凍結乾燥品)

LipoTrust SR 血清存在下でも多くの細胞に高い遺伝子発現活性

## 製品案内



この度HSSでは、第一製薬株式会社が長年にわたり開発してきました高効率新規カチオン性リポソームを販売することになりました。今回発売のリポソームは、300処方以上から厳選された、高い遺伝子導入効率を示す3処方です。今回の処方では従来品にて必須であった遺伝子導入時の無血清培地への転換が必要無くなりました(LipoTrust SR)。また、無血清培地では非常に高い導入効率を示す処方(LipoTrust CH)など、特色のある3種のリポソームセットを是非お試しください。

### ◆製品仕様

- ・凍結乾燥品 1ml 用  
(カチオン脂質 1  $\mu\text{mol}$  含有) × 各 1 本
- ・溶解後溶液保存用チューブ × 1 本
- ・取扱説明書

## RNA干渉に関するトピックス

- RNA干渉発見の功績により、Fire教授とMello教授が2006年ノーベル賞を受賞

⇒ RNA干渉を利用した医薬品開発の幕開け？

RNAi 薬  
Patisiranが  
2018年に承認

- 2006年10月に米国Merck社がsiRNAベンチャー企業であるSirna社を約1300億円で買収

⇒ Pfizer社、GSK社、Novartis社、Abbott社など世界のメガファーマがsiRNAあるいはそのDDS関連企業に多額の投資を開始

⇒ この後、いったん下火に...

⇒ また再燃

⇒ 遺伝子工学、抗体医薬等につき、日本はまた世界に遅れ？

核酸化学とDDS  
の進歩が貢献

## 企業の観点からみたsiRNAの有利な点

---

- 高分子であるプラスミドDNAに比して、
  1. 低分子でありマスプロダクションが容易である
  2. 低分子であり細胞内への導入が容易である  
(また、核内までの到達も不要である)
  3. 安全性も比較的高い(と考えられる)
  4. DDS製剤化もしやすい
  5. レギュレーション上も扱いやすい 等々
- 医薬品としての実用化の可能性が高い

⇒ 1990年に始まった遺伝子治療(広義)は、メガファーマの本格的参入によって、熾烈な研究開発競争が始まっている

⇒ 現在は、ベクターとしては、遺伝子治療(医薬)はウイルス系、核酸医薬は非ウイルス系という棲み分けができつつある

## LipoTrust™ EX Gene

### Plasmid DNA トランスフェクション試薬

- ・優れたトランスフェクション効率。
- ・細胞毒性が低く細胞が健康な状態でトランスフェクションが可能。
- ・血清存在下でトランスフェクションできます。
- ・トランスフェクション後の培地交換が不要です。

## LipoTrust™ EX Oligo

### siRNA, antisense DNA, miRNA等short oligonucleotides トランスフェクション試薬

- ・他社競合品よりも高いノックダウン効果。
- ・低濃度のshort oligonucleotide を効率的にトランスフェクションできます。
- ・血清存在下でトランスフェクションできます。
- ・お好みにあわせて、核酸溶液で復水することで、よりハイレベルなトランスフェクションが期待できます。

2006年に北海道システム・サイエンス社から販売



表. 2008年頃に市販されていた主な遺伝子・核酸導入用リポソーム試薬

商品名	開発・販売会社	脂質組成	備考
Lipofectin	Invitrogen	DOTMA <sup>1)</sup> :DOPE <sup>2)</sup> = 1:1 (重量比)	水分散製剤, 血清存在下で不安定.
Lipofectamine	Invitrogen	DOSPA <sup>3)</sup> :DOPE = 3:1 (重量比)	水分散製剤, 血清存在下で不安定.
DIMRIE-C	Invitrogen	DIMRIE <sup>4)</sup> :cholesterol = 1:1 (モル比)	水分散製剤, 血清存在下で使用可.
Lipofectamine2000	Invitrogen	組成は不詳	水分散製剤, 血清存在下で使用可.
Oligofectamine	Invitrogen	組成は不詳	水分散製剤, 血清存在下で使用可.
Lipofectamine LTX / RNAiMAX	Invitrogen	組成は不詳	水分散製剤, 血清存在下で使用可.
Optifect	Invitrogen	組成は不詳	水分散製剤, 血清存在下で使用可.
Cellfectin II	Invitrogen	組成は不詳	水分散製剤, 血清存在下で使用可.
Invivofectamine	Invitrogen	組成は不詳	水分散製剤, 血清存在下で使用可.
DOTAP	Roche Applied Science	DOTAP <sup>5)</sup>	水分散製剤, 血清存在下で不安定.
DOSPER	Roche Applied Science	DOSPER <sup>6)</sup>	水分散製剤, 血清存在下で不安定.
X-tremeGENE siRNA	Roche Applied Science	組成は不詳	水分散製剤, 血清存在下で使用可.
Transfectam	Promega	DOGS <sup>7)</sup>	脂質粉末, 血清存在下で不安定.
TransFast	Promega	Cationic lipid <sup>8)</sup> :DOPE (モル比は不詳)	脂質膜, 血清存在下で使用可.
MultiFectam	大阪薬科大学	組成は不詳	凍結乾燥製剤, 血清存在下で使用可.
PerFectin	Gene	組成は不詳	脂質粉末, 血清存在下で使用可.
GeneSilencer	Gene	組成は不詳	水分散製剤, 血清存在下で使用可.
HilyMax	同仁化学	組成は不詳	水分散製剤, 血清存在下で使用可.
Genetransfer <i>Iyo</i>	名古屋大学 / 和光純薬	TMAG <sup>8)</sup> :DLPC <sup>9)</sup> :DOPE = 1:2:2 (モル比)	凍結乾燥製剤, 血清存在下で使用可.
COATSOME EL-01-D	第一製薬 / 日油	DC-6-14 <sup>10)</sup> :DOPE:cholesterol = 4:3:3 (モル比)	凍結乾燥製剤, 血清存在下で使用可.
LipoTrust SR / PE / CH	第一製薬 / 北海道システム・サイエンス	DC-6-14:DOPE:cholesterol = 4:3:3, 5:2:0, 5:0:2 (モル比)	凍結乾燥製剤, 血清存在下で使用可.
LipoTrust EX Gene / Oligo	第一製薬 / 北海道システム・サイエンス	組成は不詳	凍結乾燥製剤, 血清存在下で使用可.

当時のリポソーム試薬は多少細胞膜を痛めていたのは否めない

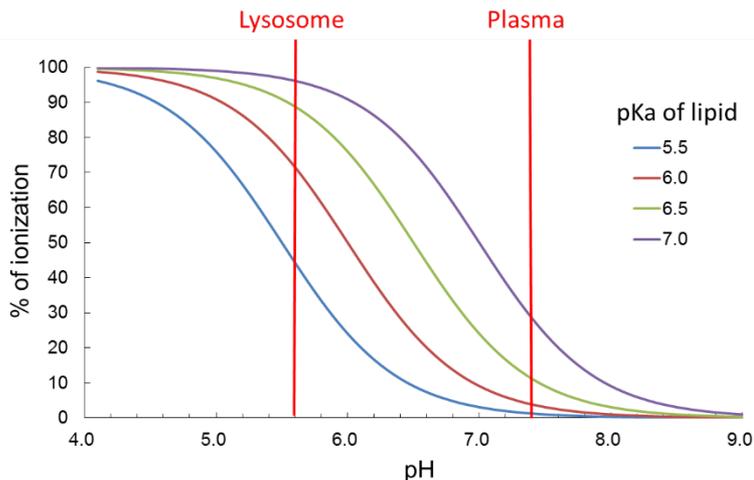
注: 上記以外にも Fecturin, DreamFect, EcoTransfect, GenePORTER, INTERFERin, Lullaby等々多数の試薬が市販されている。

# その後...

リポソーム研究の大家であるカナダBritish Columbia大学のPieter Cullis教授（Tekmira社/Arnutus Biopharma社）が、細胞内導入活性がより高く、細胞障害性の無い脂質として、3級アミンを有し、pKa 6.5前後のカチオン性脂質が良いことを開示した（Nature Biotechnology, 28, 172 (2010)）。

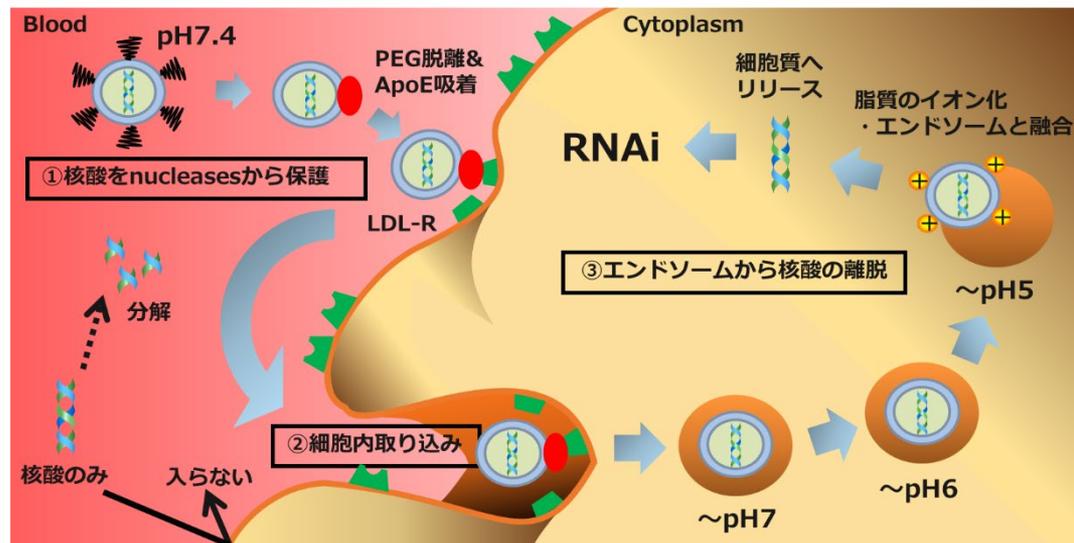
## イオン化脂質のpKaとイオン化率

Relationship between pKa and ionization



## 細胞内デリバリーのメカニズム

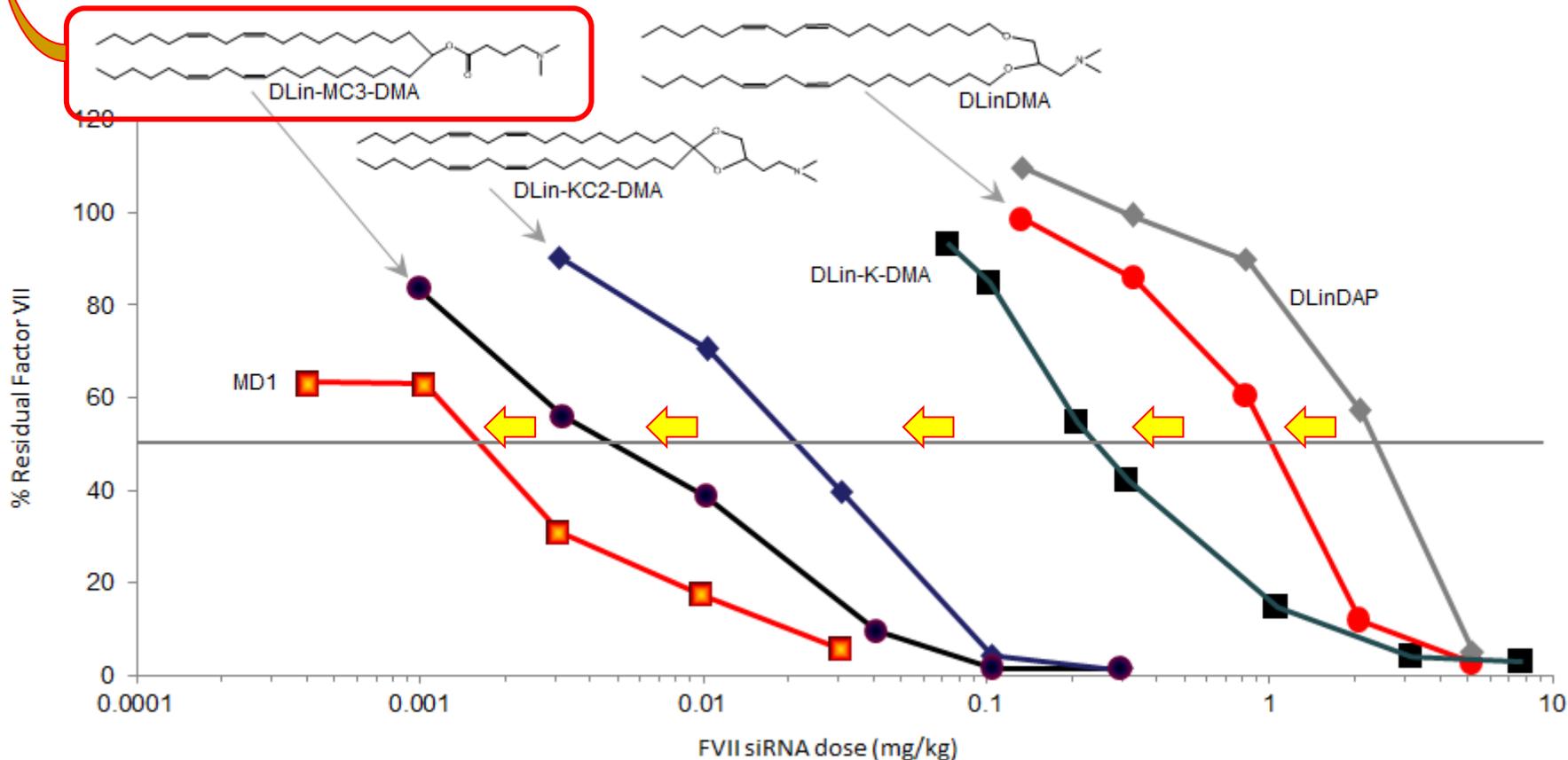
①血中で核酸を保護, ②LDL-R経由 細胞内取り込み, ③エンドソームから核酸の離脱



[Eisai Publication] *J. Control Release*, 220, 44-50 (2015);  
*Int. J. Pharm.*, 510, 350-358 (2016); *Int. J. Pharm.*, 519, 34-43, (2017)

2018年8月に米国・欧州で承認されたONPATTRO™ (Patisiran)で使用。

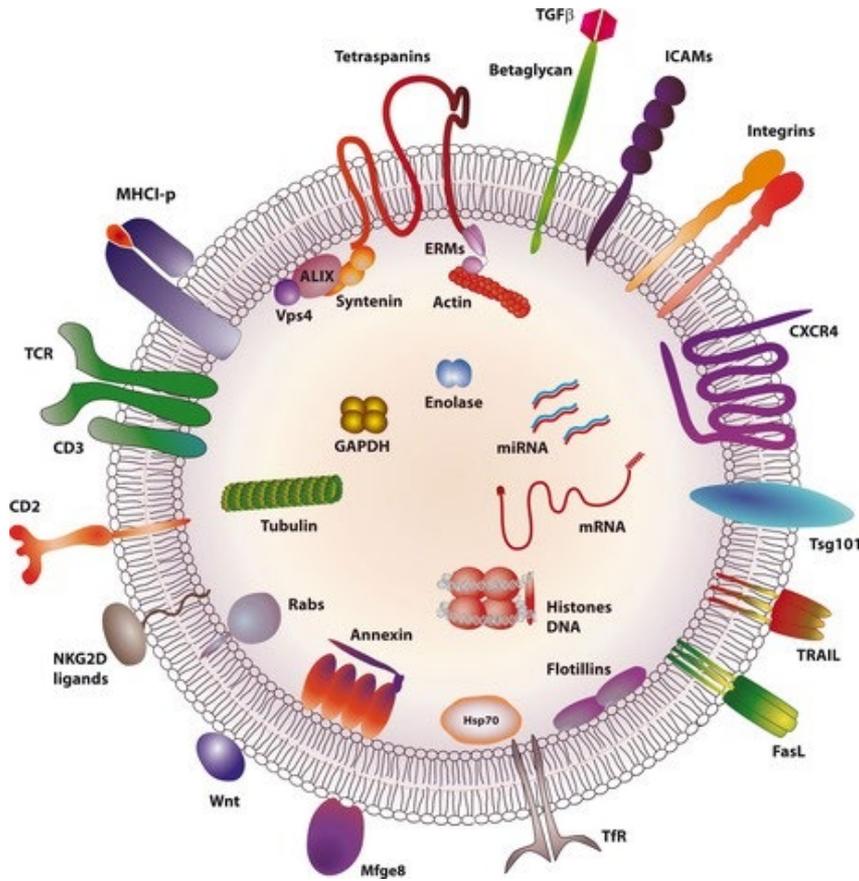
以前は、*in vivo*で 3mg siRNA/kg 投与 (*i.v.*) で活性が認められていたが、  
現在、1000分の1以下の 2μg siRNA/kg 投与で同等の活性が得られている。



*In vivo* RNAi activity changes drastically according to the structure of ionizable lipid.

注: Tekmira社(現Arbutus社)の特許出願データを元に、我々が加筆修正

# 今、一番ホットな話題は **Exosome** でしょう



Ref: Immunol Rev. 2013;251(1):125-42

• 膜タンパク質

• 脂質

• 核酸

• タンパク質

細胞特異的Deliveryに必要な要素

Targetの細胞に伝えるmessage

粒子径: 30-100 nm

天然のリポソームとも言える  
エクソソームの各成分の  
機能の解明と、miRNAを含む  
核酸医薬への応用が期待される

**非常に多くの成分で構成される** ⇒ Multifunctional Nano Carrier

# 今話題のコロナワクチンはリポソーム(脂質ナノ粒子)です

表 世界で上市されたりポソーム/脂質ナノ粒子 医薬品 (その2) [2021年11月現在]

	商品名 (開発コード名)	開発・販売企業	薬物	脂質組成 (製剤の形態)	適応疾患 (備考)	上市時期	
						世界	日本
12	DepoDur <sup>4)</sup> (旧名 DepoMorphine)	SkyePharma/Pacira Pharm., EKR Ther. [米国], Flynn Pharma [EU]	Morphine	DOPC/cholesterol/DPPG/ triolein (水分散製剤)	手術時の麻酔薬 (硬膜外注射; 粒子径17-23µmマルチベシクルリポソーム [DepoFoam])	2004年 [米国]	-
13	Lipusu	Luye Pharma	Paclitaxel	eggPC/cholesterol (凍結乾燥製剤)	乳癌, 転移性乳癌 (1st line treatment) [i.v.]	2004年 [中国のみ]	-
14	MEPACT [EU]/ Junovan	(Ciba-Geigy/Novartis/IDM Pharma/ Takeda)	Mifamurtide (MTP-PE)	POPC/DOPS (凍結乾燥製剤)	術後の骨肉腫 [i.v.]	2009年 [欧州]	-
15	Marqibo	(INEX and Enzon/Tekmira/ Talon/Spectrum)	Vincristine	SM/cholesterol (3バイアルキット製品; 用時調製)	急性リンパ性白血病 (血中滞留型リポソーム) [i.v.]	2012年 [米国]	-
16	EXPAREL	Pacira Pharmaceuticals	Bupivacaine	DPPG/cholesterol/tricaprylin/ DEPC (水分散製剤)	手術時の局所麻酔薬 (粒子径24-31µm マルチベシクルリポソーム [DepoFoam])	2012年 [米国]	-
17	ONIVYDE (MM-398/PEP-02)	(PharmaEngine [台湾], Merrimack [米国], Baxter International [EU]) Servier/ヤクルト [日本]	Irinotecan	DSPC/cholesterol/ MPEG-DSPE	転移性膵臓腺癌 [i.v.]	2015年 [米国]	2020年3月 (5年遅れ)
18	VYXEOS (CPX-351)	(Celator) <sup>7)</sup> Jazz Pharmaceuticals	Daunorubicin + Cytarabine (5:1)	DSPC/DSPG/cholesterol (凍結乾燥製剤)	治療関連急性骨髄性白血病 (t-AML), 骨髄異形成関連変化を伴うAML (AML-MRC) [i.v.]	2017年8月 [米国]	-
19	ONPATPRO <sup>5)</sup>	Alnylam (Tekmira/Arbutus)	Patisiran (siRNA)	Dlin-MC3-DMA/DSPC/ cholesterol/PEG2000-C-DMG (水分散製剤)	成人の遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス による多発性神経障害 [i.v.]	2018年8月 <sup>6)</sup> [米国]	2019年6月 (約1年遅れ)
20	ARIKAYCE	Insmed	Amikacin	DPPC/cholesterol (水分散製剤)	Mycobacterium avium complex (MAC) 肺感染症 [Inhalation]	2018年9月 [米国]	2021年3月 (2.5年遅れ)
21	COMIRNATY <sup>7)</sup> (BNT162b2)	BioNTech/Pfizer	Tozinameran (mRNA)	ALC-0315 (カチオン性脂質)/ALC-0159 (PEG2000脂質)/DSPC/cholesterol (水分散製剤; 凍結保存)	SARS-CoV-2 による感染症の予防 [i.m.]	2020年12月 <sup>8)</sup> [米国]	2021年2月 <sup>8)</sup>
22	MODERNA COVID-19 VACCINE <sup>7)</sup> Spikevax [欧州名]	Moderna/武田薬品工業 [日本]	CX-024414 (mRNA)	SM-102 (カチオン性脂質)/cholesterol/ DSPC/PEG2000-DMG (水分散製剤; 凍結保存)	SARS-CoV-2 による感染症の予防 [i.m.]	2020年12月 <sup>9)</sup> [米国]	2021年5月 <sup>9)</sup>

4) 販売不振のために、2012年に製造販売中止。

5) 米国の Prescribing Information では lipid complex という表現となっているが、日本のインタビューフォームでは脂質ナノ粒子という表現が使われている(添付文書には記載なし)。

6) 米国での承認は2018年8月10日、欧州での承認は2018年8月30日。

7) 米国の Prescribing Information では lipid particles という表現となっているが、日本のインタビューフォーム/添付文書では脂質ナノ粒子という表現が使われている。

8) 2020年12月11日に米国でEmergency Use Authorization (緊急使用許可)を、続けて12月21日に欧州で条件付き承認を取得。日本では2021年2月に特例承認を取得。

9) 2020年12月18日に米国でEmergency Use Authorization (緊急使用許可)を、続けて翌年1月6日に欧州で条件付き承認を取得。日本では2021年5月に特例承認を取得。

## 学生さんを対象とした教育活動

- 1995年 九州大学薬学部非常勤講師(製剤設計学)
- 2002年 日本大学大学院薬学研究科特別講師
- 2003年 東京薬科大学大学院薬学系研究科特別講師
- 2004年 北海道大学薬学部 & 大学院非常勤講師
- 2005年 静岡県立大学大学院薬学研究科・長浜バイオ大学特別講師、  
徳島大学薬学部・岡山大学医学部非常勤講師
- 2006年 長浜バイオ大学特別講師、京都大学大学院薬学研究科非常  
勤講師、北海道大学大学院理学研究院特別講師
- 2007年 北海道大学薬学部非常勤講師、長浜バイオ大学特別講師、  
徳島大学大学院非常勤講師、愛知学院大学薬学部特別講師
- 2008年 長浜バイオ大学特別講師、東京医科歯科大学大学院特別講師
- 2009年 長浜バイオ大学特別講師、徳島大学大学院非常勤講師
- 2010年 長浜バイオ大学特別講師
- 2011年 北海道大学薬学部非常勤講師、徳島大学大学院非常勤講師
- 2014年 京都大学大学院工学研究科非常勤講師
- 2015年 北海道大学薬学部非常勤講師、名古屋市立大学非常勤講師、  
京都大学大学院工学研究科非常勤講師
- 2016年 東京大学大学院工学系研究科特別講師、京都大学大学院工  
学研究科非常勤講師
- 2017年 千葉大学大学院薬学研究院非常勤講師、徳島大学大学院特別講師  
筑波大学大学院特別講師
- 2018年 東京大学大学院工学系研究科特別講師、筑波大学大学院特別講師
- 2007年～2018年 九州大学大学院薬物送達システム学講座 客員教授
- 2021年 日本大学大学院薬学研究科特別講師
- 1992年～現在 東京大学薬学部非常勤講師

4,000名以上の学生さん達  
に、研究の苦しさとともに、  
すばらしさを教えてきた。

## 学会での役員等の活動

- **日本薬剤学会**
  - ・ 評議員・代議員(2000年度～)、理事(2008年度～2011年度)、監事(2014年度～2015年度)、理事(2016年度～2019年度)
  - ・ 学会誌「薬剤学」編集委員・委員長等(2005年度～2014年度)
  - ・ 2007年 タケル・アヤ・ヒグチ記念賞受賞
  - ・ 2010年 日本薬剤学会賞受賞
- **日本DDS学会**
  - ・ 評議員(2001年度～)、監事(2009年度～)
  - ・ DDS学会誌編集委員(2010年度～)
  - ・ 2001年 第1回日本DDS学会永井賞受賞
- **日本薬学会(会員数2万人弱)**
  - ・ 理事(2014年度～2017年度)、関東支部監事(2014年度～2017年度)
- **日本シクロデキストリン学会**: 評議員(2002年度～2016年度)
- **創剤フォーラム**: 世話人(2010年度～2015年度)
- **日本膜学会**: 評議員(2011年年度～2014年度)
- **その他の国際学会・国内学会**
  - ・ 組織委員、座長、シンポジウムオーガナイザー等
- **国際学会誌・国内学会誌**
  - ・ 審査委員等

## これまでの研究成果 2022年1月現在

研究が嫌いで学部卒で入社したが、リポソーム  
や多くの先生方と出会って、今は研究の虜に…

- 基本出願特許： 60件以上 (DDS製剤関係 50件)
- 学会一般発表： 233報 (国際学会 67報)
- 学会特別講演/教育講演： 239報 (国際学会 35報)
- 投稿論文・出版物： 133報 (学術論文 100報)

- ⇒ 自分が生きた証としてばかりでなく、人類への貢献のためにも、成果は活字(特許・論文)として残して！
- ⇒ 野球でいったら、ホームランや打点みたいなもので、増えることはあっても減らない。But 積み重ねが重要。

## 鈴木正常務(第一製薬元社長) の新人研修での言葉

### 45年間の企業生活で心の支え・座右の銘

『隣の家(大学、他社)のバラの方が赤く見えるかもしれないが、どこも同じだよ。肝心なのは自分なのだから、自分の家のバラを自分の手で真っ赤にしてください。』 ⇒ 自分自身の努力と熱意

『研究者であれ、営業マンであれ、大学や他社から引抜かれるぐらいの人材になれ。でも第一製薬に残って欲しい。』 ⇒ トップ志向と愛社精神

### 自分の夢の実現

『製剤・DDS による創薬と、それによる医療への貢献』

## 謝 辞

永井恒司理事長(永井記念財団)  
杉山雄一名誉教授(東京大学薬学部)  
井上圭三名誉教授(東京大学薬学部)  
故 花野学名誉教授(東京大学薬学部)  
栗津荘司名誉教授(東京薬科大学)  
伊賀立二名誉教授(東京大学医学部)  
林正弘薬学部長(高崎健康福祉大学)  
際田弘志名誉教授(徳島大学薬学部)  
澤田康文名誉教授(東京大学薬学部)  
原島秀吉教授(北海道大学薬学部)  
鈴木洋史教授(東京大学医学部)  
野島庄七名誉教授(東京大学薬学部)  
故 鶴尾隆教授(東京大学)  
故 岩鶴素治教授(帝京大学薬学部)  
内海英雄名誉教授(九州大学薬学部)  
故 渡辺淳名誉教授(日本大学薬学部)

故 水島裕名誉教授(聖マリアンナ医大)  
故 瀬崎仁名誉教授(京都大学薬学部)  
橋田充教授(京都大学薬学部)  
故 寺田弘学長(新潟薬大; 元東京理大教授)  
真弓忠範名誉教授(大阪大学薬学部)  
故 砂本順三名誉教授(京都大学工学部)  
川島嘉明名誉教授(岐阜薬科大学)  
木村聰城郎名誉教授(岡山大学薬学部)  
土屋晴嗣元教授(東京薬科大学)  
新槇幸彦元教授(東京薬科大学)  
明石満名誉教授(大阪大学工学部)  
岸田晶夫教授(東京医科歯科大学)  
北川隆之名誉教授(岩手医大)  
丸山一雄教授(帝京大学薬学部)  
山下伸二教授(摂南大学薬学部)  
奥直人学部長(帝京大学薬学部)

長崎大学医学部(故 原耕平名誉教授、河野茂教授、大津留晶准教授)  
新潟大学医学部産科婦人科(田中憲一教授、菊池朗博士、芹沢武大博士)  
東京大学医科学研究所(清木元治教授、梁幾勇講師)  
東海大学医学部脳神経外科(松前光紀教授、継淳講師)  
徳島大学薬学部(石田竜弘教授、跡部一孝博士、他多くの学生さん達)  
北海道大学大学院薬学研究科(紙谷浩之現愛媛大教授、小暮健太郎現徳島大教授、  
秋田英万現千葉大教授、山田勇磨准教授、畠山浩人現千葉大准教授)  
静岡国立大学大学院薬学研究科(津井知造教授、清水広介准教授)

正義感がことのほか強く、挑戦というか、時として愚行・暴挙らしきものもあつたと反省しているが、その自分の行動を温かく見守ってくださり、良い方向に導いてくださった多くの皆様方に心から感謝の意を表したい

## 先輩からのアドバイス (2):

- 1) 研究成果は活字として残せ！  
自分が生きた証としてばかりでなく、人類への貢献のためにも…。
- 2) 幅広い領域の友人・知人をたくさん作れ！  
研究ネットワーク・人脈は自分の宝となる。
- 3) 留学・海外出張・海外派遣は非常に良い経験！  
チャンスがあれば、別世界の文化・価値観にも触れてください。
- 4) 歳をとっても新しい発明、発見はできる！  
コンピュータ、数学、物理と異なり、生物学・医学・薬学等は歳をとってからも大発明・大発見はできる。逆に、積み重ねが大事。
- 5) 自分に投資しろ！（英会話、資格 such as 博士号、薬剤師、MBA）  
成功したら、自分にご褒美をあげろ。



ご清聴ありがとうございました

リポソーム創始者であるA.D.Bangham博士と共に  
於：リポソーム生誕30周年国際会議(1995年3月、英国)

もし、何か質問等があれば。。。。

---

E-mail:

[hiroshi.kikuchi@dds-firm.com](mailto:hiroshi.kikuchi@dds-firm.com)

URL:

<https://www.dds-firm.com/>

